

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

10/500964

PCI/JP03/00270

#2

15.01.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 1月18日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-010413

[ST.10/C]:

[JP2002-010413]

出 願 人

Applicant(s):

山之内製薬株式会社

REC'D 14 MAR 2003

PCT

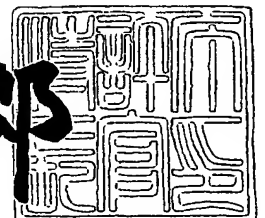
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月25日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3010154

【書類名】 特許願
 【整理番号】 0000003076
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 A61K 31/426
 C07D417/12

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 菅沢 形造

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 四月朔日 晋

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 古賀 祐司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 長田 宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 若山 竜太郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 平山 復志

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 鈴木 健一

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 竹中 登一

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5527

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

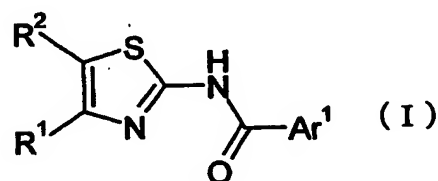
【書類名】明細書

【発明の名称】2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式（I）で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板増多剤。

【化1】



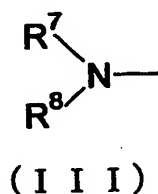
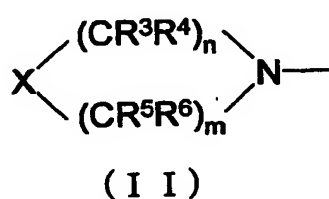
【式中の記号は以下の意味を示す。

Ar^1 ：置換されていてもよいアリール、単環芳香族ヘテロ環又は二環系縮合ヘテロ環。

R^1 ：置換されていてもよい芳香族ヘテロ環。但しピリジルを除く。

R^2 ：一般式（II）又は一般式（III）で示される基。

【化2】



n ：1から3の整数。

m ：1から2の整数。

X ：O、S、N (R^9)、C (R^{10}) (R^{11}) で示される基。

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} ：同一又は異なって、

—H；—OH；—O—低級アルキル；

置換されていてもよい低級アルキル；置換されていてもよいシクロアルキル；置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環；

置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアラルキル；置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環；

置換されていてもよい芳香族ヘテロ環；置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環；

低級アルケニル；低級アルキリデン； $-\text{COOH}$ ； $-\text{COO}-$ 低級アルキル； $-\text{COO}-$ 低級アルケニル； $-\text{COO}-$ 低級アルキレンーアリール； $-\text{COO}-$ 低級アルキレンー芳香族ヘテロ環；

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル又は $-\text{O}-$ アリールで置換されていてもよい低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいカルバモイル若しくはアミノ；

$-\text{NHCO}-$ 低級アルキル；又はオキソ。

ここで、 n 又は m が2以上の整数である場合、 CR^3R^4 及び CR^5R^6 はそれぞれ異なる基を示してよい。

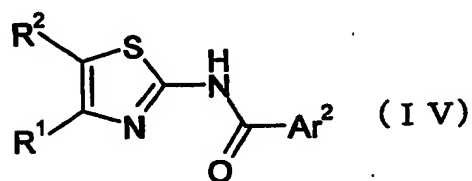
R^7 及び R^8 ：同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。]

【請求項2】血小板減少症治療剤である請求項1の医薬。

【請求項3】 $c\text{-Mpl}$ リガンドである請求項1の医薬。

【請求項4】一般式(IV)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化3】



[式中の記号は以下の意味を示す。

Ar^2 ：置換されていてもよいアリール若しくは単環芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい二環系縮合ヘテロ環基。但し、インドールを除く。

R^1 ：置換されていてもよい芳香族ヘテロ環。但し、ピリジルを除く。

R^2 ：請求項1記載の一般式(II)又は一般式(III)で示される基。

]

【請求項5】 R^1 が置換されていてもよいチエニルであり、 R^2 が一般式(II)で示される基であり、 n が2であり、 m が2であり、 X が $\text{N}(\text{R}^9)$ 、 $\text{C}(\text{R}^1$

⁰) (R¹¹) で示される基である、請求項 4 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】請求項 4 若しくは請求項 5 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、殊に血小板減少症治療剤として有用な新規 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

血小板は生理的止血および病的血栓形成に主要な働きを果たす無核の血球細胞であり、生体内において、血小板は前駆細胞である巨核球から絶えず産生される。血小板産生は他の血球と同様に多能性幹細胞に由来し、多能性幹細胞は巨核球系の前駆細胞になり、それから巨核芽球、前巨核球、巨核球になる。この巨核球の成熟の過程において未熟な巨核球は細胞分裂を伴わずに DNA 合成だけを行って多倍数体となる。その後、細胞質の成熟が始まり、血小板分離膜が形成され、細胞質が断裂して血小板が放出される。

一方、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、又は悪性腫瘍の化学療法、放射線療法等における種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招く等の重篤な症状を引き起こすため、それらの治療を目的に血小板を増多させる様々な技術の開発の試みが行われてきた。現在、血小板減少症治療の有力な手段は血小板輸血であるが、十分量の血小板が供給されている状況ではなく、また、移入した血小板の寿命が短い等の理由により、血小板減少症を十分に改善することは困難である。さらに、血小板輸血にはウイルス感染、同種抗体の産生、移植細胞対宿主病 (Graft Versus Host Disease: GVHD) 等の問題点がある。このため、種々の症状あるいは治療によって引き起こされる造血機能の抑制状態を緩和し、血小板数の回復を促進させる薬剤の開発が期待されている。

【0003】

そのような中、巨核球系細胞への分化に関与する主要な因子であり、c-Mp1リガンドであるトロンボポエチン（以下TPO）がクローニングされ、巨核球系細胞の分化・増殖を刺激して血小板産生を促進することが報告された（Kaushansky K. et. al., Nature, 369, 568-571, 1994）。TPOはすでに血小板増多剤として臨床試験が行われており、ヒトでの有用性と忍容性が確認されつつある。しかし、TPOの一種であるPEG-rHuMGDF（TPOのN末端から163番目のアミノ酸がポリエチレングリコールで修飾されたもの）の臨床試験において、中和抗体が確認された（Vadhan-Raj S, Semin Hematol., 37 (suppl. 4), 28-34, 2000）ため、TPOの免疫原性が懸念されている。また、TPOは蛋白質であるため、消化管内で分解されてしまい、経口投与薬剤としては実用的ではない。同様の理由で低分子ペプチドも経口投与薬剤としては実用的ではないと考えられる。このような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性c-Mp1リガンドの開発が進められている。

【 0 0 0 4 】

上記のような化合物としては、特開平 1 1 - 1 5 2 2 7 6 号に記載のベンゾジアゼピン誘導体、国際公開 9 9 / 1 1 2 6 2 号に記載のアシルヒドラゾン誘導体、国際公開 0 0 / 3 5 4 4 6 号に記載のジアゾナフタレン誘導体、国際公開 9 8 / 0 9 9 6 7 号に記載のピロロカルバゾール誘導体、特開平 1 0 - 2 1 2 2 8 9 号に記載のピロロフェナンスリジン誘導体、特開 2 0 0 0 - 4 4 5 6 2 に記載のピロロフタルイミド誘導体が知られている。

【0005】

また、国際公開 01/07423 号には、下記一般式 (VI) で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

【化 4】



(式中の記号は、該公報参照)

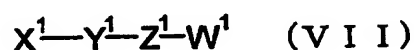
該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として $-NHC$

〇ーを含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報におけるチアゾリル基のごとき A^1 基を有する置換基で本発明化合物中の A_r 基が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール5位に窒素原子が直接置換している化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

【0006】

また、国際公開01/53267号には、下記一般式(VII)で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

【化5】



(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として $-NHCO$ ーを含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報における W^1 基を有する置換基で本発明化合物中の A_r 基が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール5位に窒素原子が直接置換している化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

【0007】

また、上記国際公開01/07423号、国際公開01/53267号公報の他に、本発明にかかる2-アシルアミノチアゾール化合物は、特許3199451号にコレシストキニン及びガストリン受容体拮抗剤として、あるいはChemical and Pharmaceutical Bulletin25巻9号2292-2299ページに抗炎症特性を有する化合物として開示があるが、いずれも本発明にかかる血小板増多作用については全く触れられていない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

上記のような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性 $c-Mpl$ リガンドの開発が切望されている。

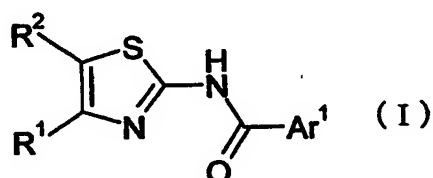
【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、血小板増多作用を有する化合物について鋭意研究し、新規な 2-アシルアミノチアゾール誘導体が優れた血小板増多作用を有することを見だし、本発明を完成させたものである。

即ち、本発明は、一般式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板増多剤に関する。

【化 6】



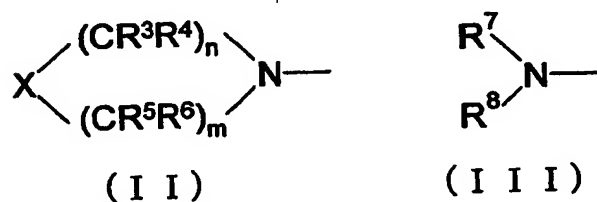
[式中の記号は以下の意味を示す。]

Ar^1 : 置換されていてもよいアリール、単環芳香族ヘテロ環又は二環系縮合ヘテロ環。

R^1 : 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環。但しピリジルを除く。

R^2 : 一般式 (II) 又は一般式 (III) で示される基。

【化 7】



n : 1 から 3 の整数。

m : 1 から 2 の整数。

X : O、S、N (R^9)、C (R^{10}) (R^{11}) で示される基。

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} : 同一又は異なって、

—H; —OH; —O—低級アルキル;

置換されていてもよい低級アルキル; 置換されていてもよいシクロアルキル; 置換されていてもよいアリール; 置換されていてもよいアラルキル; 置換されていてもよい芳香族ヘテロ環; 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル; 置換

されていてもよい非芳香族ヘテロ環；

低級アルケニル；低級アルキリデン； $-\text{COOH}$ ； $-\text{COO}-$ 低級アルキル； $-\text{COO}-$ 低級アルケニル； $-\text{COO}-$ 低級アルキレン-アリール； $-\text{COO}-$ 低級アルキレン-芳香族ヘテロ環；

ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル又は $-\text{O}-$ アリールで置換されていてもよい低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ以上の置換基でそれぞれ置換されていてもよいカルバモイル若しくはアミノ；

$-\text{NHCO}-$ 低級アルキル；又はオキソ。

ここで、 n 又は m が2以上の整数である場合、 CR^3R^4 及び CR^5R^6 はそれぞれ異なる基を示してよい。

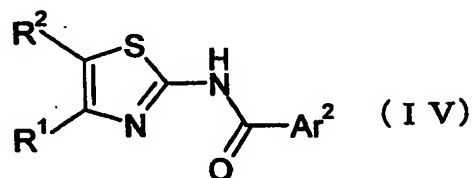
R^7 及び R^8 ：同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。]

さらに、上記一般式(I)で示される血小板減少症治療剤である血小板増多剤、 $c\text{-Mpl}$ リガンドである血小板増多剤に関する。

【0010】

また、本発明は、一般式(IV)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【化8】



[式中の記号は以下の意味を示す。

Ar^2 ：置換されていてもよいアリール若しくは単環芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい二環系縮合ヘテロ環基。但し、インドールを除く。

R^1 ：置換されていてもよい芳香族ヘテロ環。但し、ピリジルを除く。

R^2 ：上記一般式(II)又は一般式(III)で示される基。]

好ましくは、 R^1 が置換されていてもよいチエニルであり、 R^2 が一般式(II

)で示される基であり、 n が2であり、 m が2であり、 X が $N(R^9)$ 、 $C(R^{10})(R^{11})$ で示される基である上記一般式(I V)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

さらに、本発明は、上記一般式(I V)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体、若しくは R^1 が置換されていてもよいチエニルであり、 R^2 が一般式(I I)で示される基であり、 n が2であり、 m が2であり、 X が $N(R^9)$ 、 $C(R^{10})(R^{11})$ で示される基である上記一般式(I V)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数1～6の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} のアルキルを示し、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが挙げられ、好ましくは C_{1-3} アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「低級アルケニル」とは、 C_{2-6} のアルケニルを示し、具体的には例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルが挙げられ、好ましくは C_{2-3} アルケニルのエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルである。

「低級アルキリデン」とは、 C_{1-6} のアルキリデンを示し、具体的には例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデンが挙げられ、好ましくは C_{1-3} アルキリデンのメチリデン、エチリデン、1-プロピリデン、2-プロピリデンである。

「低級アルキレン」とは、 C_{1-6} アルキルの2価基であり、好ましくは C_{1-4} アルキレンのメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、ジメチルメチレン、ジメチルエチレンである。

【 0 0 1 2 】

「シクロアルキル」とは、 C_{3-8} の炭素環を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルが挙げられる。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至3環の芳香環を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

「アラルキル」とは、上記「低級アルキル」に上記「アリール」が置換した基を意味し、具体的には例えばベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチルが挙げられる。

【 0 0 1 3 】

「単環芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素、硫黄を含んでいてもよい5～6員環芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えばチエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルが挙げられる。

「芳香族ヘテロ環」とは、芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、縮合環を含む窒素、酸素、硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1～4個有する複素環アリールを意味し、具体的には例えば上記「単環芳香族ヘテロ環」の他、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

「二環系縮合ヘテロ環」とは、縮合された窒素、酸素、硫黄を含んでいてもよい芳香族ヘテロ環又はそれらの部分的に水素化された環の1価基を意味し、具体的には例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノ

キサリニル、キナゾリニル、シンゾリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、インドリニル、イソインドリニル、1,2-ジヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル、1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサラニル、ベンゾジオキサラニル、ベンゾジオキサニル等が挙げられる。

【0015】

「ヘテロアリアルアルキル」とは、上記「低級アルキル」に上記「芳香族ヘテロ環」が置換した基を意味し、具体的には例えばチエニルメチル、フリルメチル、ピリジルメチル、チアゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イミダゾリルメチル、チエニルエチル、フリルエチル、ピリジルエチル等が挙げられる。

「非芳香族ヘテロ環」とは、縮合環を含む窒素、酸素、硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する縮合していてもよい非芳香族複素環の1価基を意味し、具体的には例えばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルが挙げられる。

【0016】

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が挙げられる。

「リガンド」とは、酵素、レセプター、蛋白質等と結合する低分子物質を指し、アゴニスト、アンタゴニストが含まれ、好ましくはアゴニストである。

【0017】

本明細書において「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に1つ以上置換基を有していてもよい。

【0018】

Ar^1 、 Ar^2 における「置換されていてもよいアリアル、単環芳香族ヘテロ環

又は二環系縮合ヘテロ環」の置換基としては、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン、オキソ及び一般式 (X) で示される基が挙げられる。

【化9】



[式中の記号は以下の意味を示す。]

—B— : —O—、—NH—、—N (R¹²) —、又は単結合。

R¹² : ハロゲン、—OH、—O—低級アルキル及びシアノからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

—C— : ハロゲン、—OH、—O—低級アルキル及びオキソからなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキレン、又は単結合。

—A : (a) 乃至 (e) から選択される基。

(a) ハロゲン、—OH、—O—低級アルキル、—OCO—低級アルキル、—COOH、—COO—低級アルキル、シアノ、—NHCONH₂又は—NHSO₂NH₂。

(b) カルバモイル又はアミノ。これらの基は、低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ又は2つの基でそれぞれ置換されていてもよい。

(c) —NHCO—低級アルキル、—NHCOO—低級アルキル又は—NHSO₂—低級アルキル。これらの基は、低級アルキルが—O—低級アルキルでそれぞれ置換されていてもよい。

(d) —O—アリール。この基は、—OH、—O—低級アルキル及び—O—低級アルキレン—O—低級アルキルからなる群より選択される1つ又はそれ以上の基で置換されていてもよい。

(e) アリール、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環、—O—アラルキル又は—O—ヘテロアリールアルキル。これらの基は以下に示す1つ以上の基で置換されていてもよい。

ハロゲン、—OH及び—O—低級アルキルからなる群より選択される1つ以上の

基で置換されていてもよい低級アルキル；

—OH；—O—低級アルキル；—O—低級アルキレン—O—低級アルキル；

—COOH；—COO—低級アルキル；—CO—低級アルキル；

カルバモイル；N—低級アルキル若しくはN，N—ジ低級アルキルカルバモイル

；N—シクロアルキル若しくはN，N—ジシクロアルキルカルバモイル；N—低

級アルキル—N—シクロアルキルカルバモイル；—CO—非芳香族ヘテロ環；

アミノ；N—低級アルキル若しくはN，N—ジ低級アルキルアミノ；N—シクロ

アルキル若しくはN，N—ジシクロアルキルアミノ；N—低級アルキル—N—シ

クロアルキルアミノ；

シアノ；ハロゲン；オキソ。

但し、Bが単結合であり、Aが—COOH、—COO—低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい芳香族ヘテロ環であるとき、Cはメチレンを示す。]

【0019】

R¹における「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」「置換されていてもよいチエニル」の置換基としては、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、—OH、—O—低級アルキル、—COOH、—COO—低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル若しくはアミノ、シアノ、ニトロ及びハロゲンが挙げられる。

【0020】

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、—OH；—O—低級アルキル；—O—アリール；—COOH；—COO—低級アルキル；低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよいカルバモイル；低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよいアミノ；シアノ；ハロゲン；オキソ；低級アルキル、—O—低級アルキル、—OH及びハロゲンからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環；等が挙げられる。

【0021】

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」の置換基としては、1つ又はそれ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル； $-OH$ ； $-O-$ 低級アルキル； $-O-$ 低級アルキル $-O-$ 低級アルキル； $-COOH$ ； $-COO-$ 低級アルキル； $-CO-$ 低級アルキル；低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよいカルバモイル；低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよいアミノ；シアノ；ハロゲン；オキソ；低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-OH$ 及びハロゲンからなる群より選択される1以上の基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環；等が挙げられる。これらは1つ又はそれ以上置換されていてもよい。

【0022】

一般式(I)又は(IV)で示される本発明の化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含有される。このような互変異性体として、例えば2-ヒドロキシピリジンと2-ピリドン間の互変異性体が挙げられる。

【0023】

また、本発明の化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチル

アミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式 (I) 又は (IV) を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

【0024】

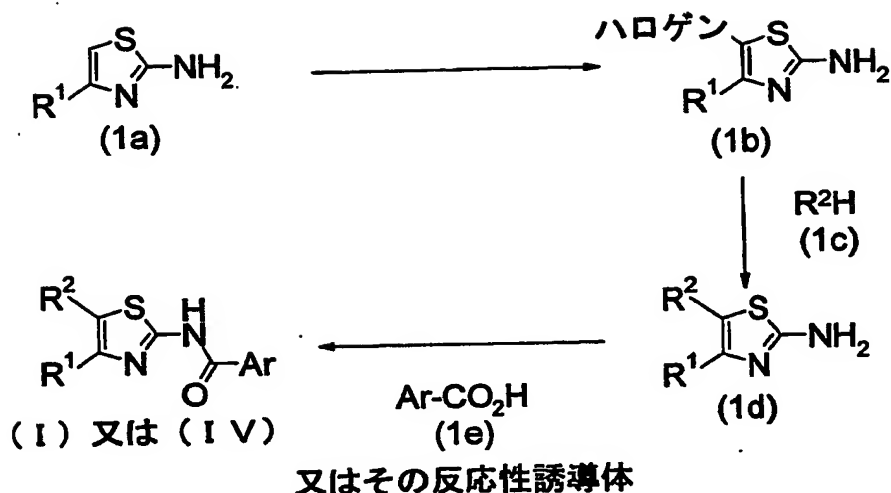
(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0025】

(第1製法)

【化 1 0】



(式中、R¹、R²、Ar は前記と同様の意味を示す。以下同様。)

本製法は、化合物 (1e) 又はその反応性誘導体と、化合物 (1d) 又はその塩とを、常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより、本発明化合物 (I) 又は (IV) を製造する方法である。

化合物 (1e) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノールやN-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物等が挙げられる。

【0026】

また、化合物 (1e) を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるときなどは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) などの縮合剤、ピリジン溶媒中オキシ塩化リンを用いて反応させるのが好適である。

【0027】

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタ

ン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン（THF）などのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）やジメチルスルホキシド（DMSO）などの反応に不活性な有機溶媒中、冷却化、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

【0028】

なお、反応に際して、化合物（1e）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン塩酸塩、ピリジン p-トルエンスルホン酸塩、N，N-ジメチルアニリン塩酸塩などの弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。

特に、アセトニトリル、DMF等の溶媒中、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン等の塩基を用いて、又はピリジンを溶媒として用いて反応させるのが好適である。

【0029】

この反応に用いられる原料化合物（1d）は、化合物（1a）の5位をハロゲン化することにより化合物（1b）を合成し、次いで化合物（1c）を作用させることにより製造できる（必要なら任意の段階で保護基を除去する）。なお、化合物（1b）は単離することなく次の反応に用いることもできる。

【0030】

ハロゲン化の工程で用いられるハロゲン化剤としては、芳香環上水素のハロゲン置換反応に通常用いられるハロゲン化剤であればいずれでもよく、塩素、臭素などのハロゲン単体や、ジオキサジブロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド、ピリジニウムヒドロブロミドペルブロミド、ピロリドンヒドロトリブロミドなどのピリジン、 α -ピロリドン、4級アンモニウム、ジオキサン等の過臭化物等が好適に用いられるが、N-ブロモコハク酸イミドやN-クロロ

コハク酸イミド等のイミド系ハロゲン化剤、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素酸、臭化銅 (I I)、塩化銅 (I I) 等のハロゲン化銅 (I I) 等の金属試薬を用いることもできる。

【0031】

ハロゲン化剤としてハロゲン単体若しくは過臭化物を用いる場合は、ハロゲン化炭化水素類；エーテル類；メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類；芳香族炭化水素類；酢酸；酢酸エチル (EtOAc) 等のエステル類などの反応に不活性な有機溶媒中において化合物 (1 a) に作用させればよい。このとき、必要により少量のハロゲン化水素などの触媒の存在下で行ってもよく、反応温度は -30°C 乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

ハロゲン化剤として、ハロゲン化水素を用いる場合には、その酸性溶液若しくは水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性溶液中において化合物 (1 a) に作用させることにより行うことができ、このときの反応温度は -30°C 乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。また、金属試薬を用いる反応は、通常、化合物 (1 a) をハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、芳香族炭化水素類、酢酸、エステル類などの反応に不活性な有機溶媒又は水又はこれらの混合溶媒に溶解し試薬を作用させ、必要により少量のハロゲン化水素などの触媒の存在下で、室温乃至加熱下を実施するのが有利である。

【0032】

このようにして得られた化合物 (1 b) に対し、DMF、N-メチル-2-ピロリドン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類などの反応に不活性な有機溶媒又は水又はこれらの混合溶媒中、化合物 (1 c) を作用させることにより、化合物 (1 d) が合成される。このときの反応温度は室温乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

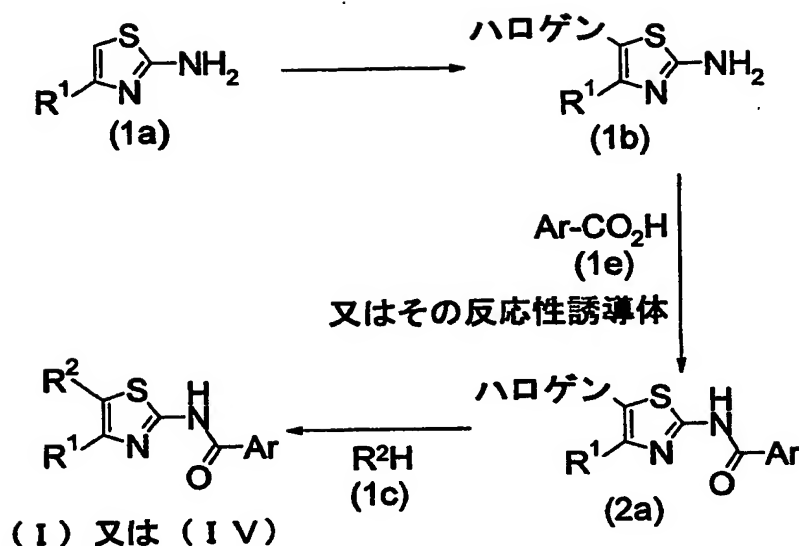
なお、反応に際して、化合物 (1 c) を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合

がある。

【0033】

(第2製法)

【化11】



本製法は、第1製法に示した方法で合成される化合物(1b)と化合物(1e)又はその反応性誘導体とを常法によりアミド化し、化合物(2a)を合成し、次いで化合物(1c)を作用させ、必要により保護基を除去することにより、本発明化合物(I)又は(IV)を製造する方法である。

いずれの工程も第1製法に示した方法を適用することができる。

【0034】

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な

化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0035】

【発明の効果】

本発明の化合物及びその塩は優れた血小板増多作用を有する。

従って、本発明化合物は再生不良性貧血、骨髓異形成症候群における血小板減少症、悪性腫瘍の化学療法、放射線療法による血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肝疾患における血小板減少症、HIVによる血小板減少症等、種々の血小板減少症の治療及び／又は予防に有用であり、また、化学療法や放射線療法により血小板減少が生じる可能性がある場合、それらの療法を施す前にあらかじめ投与しておくこともできる。

【0036】

本発明化合物の薬理作用は以下の試験方法により確認された。

巨核球コロニー形成の促進作用

ヒトCD34⁺細胞をMegaCultTM-C (StemCell Technologies社) を用いて2well chamberスライドにて被験物質存在下で10-14日間、37℃で培養した。添付の説明書に従って、脱水、固定した後、抗glycoprotein IIb/IIIa抗体にて染色した。染色された巨核球細胞の3個以上の集団を1コロニーとし、1wellあたりのコロニー数を顕鏡にて測定した。

以上の結果、本発明化合物は優れた巨核球コロニー形成促進作用を有することが確認された。

【0037】

本発明の医薬は、一般式(I)又は(V)で示される本発明化合物の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用単体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は座剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0038】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が

用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤等を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

【0039】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

【0040】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトースのような安定剤、例えばグルタミン酸やアスパラギン酸のような溶解補助剤等のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0041】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001~50 mg/kg、好ましくは約0.001~10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01~1 mg/kgが適当であ

り、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001～1 mg/kg、好ましくは約0.0001～0.1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【0042】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

【0043】

参考例 R 1

4-クロロ-2-アセチルチオフェン4.18 g、ジエチルエーテル30 mlの溶液に氷冷下にて臭素1.5 mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、得られる有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去しブロム体を得た。ブロム体、EtOH 30 mlの溶液に室温でチオ尿素2.1 gを加え、80℃にて一晩攪拌した。析出する固体をろ過し得られる溶液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をヘキサン：EtOAc=1：1の溶液で洗浄し、2.57 gの2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾールを得た。

【0044】

以下、上記参考例 R 1の方法と同様にして表1に示す参考例 R 2～R 8を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0045】

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Rf：参考例番号、Ex：実施例番号、

Salt：塩（HCl：塩酸塩；AcOH：酢酸塩；TFA：トリフルオロ酢酸塩；無記載：フリー体）、

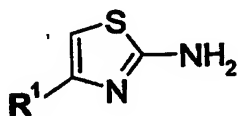
Data: 物理学的データ (MS: FAB-MS(M+H)⁺; MN: FAB-MS(M-H)⁻; NMR: (CH₃)₄Si を内部標準とし、特に記載がない場合はDMSO-d₆を測定溶媒とする¹H-NMRにおけるピークのδ (ppm))、

Syn: 製造方法 (数字は同様に製造した参考例番号又は実施例番号を示す)、

R¹、R²、Ar: 一般式中の置換基 (Me: メチル、Et: エチル、nPr: ノルマルプロピル、iPr: イソプロピル、nBu: ノルマルブチル、tBu: ターシャリーブチル、cBu: シクロブチル、cPen: シクロペンチル、nHex: ノルマルヘキシル、cHex: シクロヘキシル、cHep: シクロヘプチル、Ph: フェニル、Bn: ベンジル、The: チエニル、Fur: フラニル、Py: ピリジル、Mor: モルフォリン-4-イル、Ac: アセチル、Ms: メタンスルホニル、Imd: イミダゾール-1-イル、pipe: ピペリジニル、pipa: ピペラジニル、TBS: ターシャリーブチルジメチルシリル、di: ジ (2つの該置換基が置換していることを示す)。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば5-Cl-3-Theは5-クロロチオフェン-3-イルを、4-cHex-1-pipaは4-シクロヘキシルピペラジン-1-イルを示す)、

【0046】

【表1】



Rf	Syn	R ¹	Data
R1	R1	4-Cl-2-The	MS;217.
R2	R1	5-Cl-3-The	MS;217.
R3	R1	5-F-2-The	MS;201.
R4	R1	3-F-2-The	MS;201.
R5	R1	5-Me-2-The	MS;197.
R6	R1	4-Me-2-The	MS;197.
R7	R1	4-F-5-Cl-2-The	MS;235.
R8	R1	4-F-2-The	MS;201.

【0047】

参考例 R 9

参考例 R 1 の化合物 0.5 g、DMF 5 ml の溶液に氷冷下にて N-ブロモスクシンイミド 0.45 g を加え、同温にて 50 分間攪拌した。反応液にシクロヘキ

シルピペラジン 0.6 g、トリエチルアミン 0.6 ml を順に加え、70℃にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧留去しクロロホルムを加えた後、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=1:1）にて精製し、300 mg の 2-アミノ-4-（4-クロロチオフエン-2-イル）-5-（4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル）チアゾールを得た。

【0048】

参考例 R10

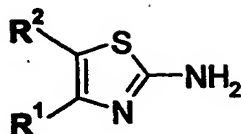
2-アミノ-4-（5-クロロチオフエン-2-イル）チアゾール 1.50 g、THF 30 ml の溶液に臭素 0.36 ml を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を留去後、DMF 20 ml、4-プロピリデンピペリジン塩酸塩 1.68 g、トリエチルアミン 4.82 ml を加え 75℃にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧留去し EtOAc を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=5:1~4:1）にて精製し、1.23 g の 2-アミノ-4-（5-クロロチオフエン-2-イル）-5-（4-プロピリデンピペリジン-1-イル）チアゾールを得た。

【0049】

以下、上記参考例 R9 又は R10 の方法と同様にして表 2 に示す参考例 R11~R34 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0050】

【表 2】



Rf	Syn	R^1	R^2	Data
R9	R9	4-Cl-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;383.
R10	R10	5-Cl-2-The		FAB-MS(M) ⁺ ;339.
R11	R10	5-Me-2-Fur	4-cHex-1-pipa	MS;347.
R12	R10	3-Cl-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;383.
R13	R10	5-Cl-3-The	4-cHex-1-pipa	MS;383.
R14	R10	5-Cl-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;383.
R15	R10	5-Br-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;427,429.
R16	R9	5-F-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;367.
R17	R9	4-Br-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;427,429.
R18	R10	5-Me-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;363.
R19	R9	4-Me-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;363.
R20	R10	3-F-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;367.
R21	R10	5-Cl-2-The	4-nPr-1-pipe	MS;342.
R22	R9	4-Cl-2-The	4-nPr-1-pipe	MS;342.
R23	R9	4-Cl-2-The		MS;385.
R24	R9	4-Cl-2-The	4-(allylO ₂ C)-1-pipa	MS;385.
R25	R9	4-Cl-2-The	3-(4-nPr-1-pipe)-azetidin-1-yl	MS;397.
R26	R9	4-Cl-2-The	4-Mor-1-pipe	MS;385.
R27	R9	4-Cl-2-The		MS;371.
R28	R9	4-Cl-2-The		MS;355.
R29	R9	4-F-5-Cl-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;401.
R30	R9	4-Cl-2-The	4-nPr-1-pipa	MS;343.
R31	R9	4-Cl-2-The	Mor	MS;302.
R32	R9	4-F-2-The	4-cHex-1-pipa	MS;367.
R33	R9	4-Cl-2-The		MS;373.
R34	R9	4-Cl-2-The		MS;427.

【 0 0 5 1 】

参考例 R 3 5

3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル 2. 50 g、DMF 25 ml 溶液に炭酸カリウム 2. 78 g、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチルブロミド 4. 31 ml を加え 50℃ で 15 時間加熱攪拌した。反応液を留去し EtOAc を加え、水、飽和食塩水にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-EtOAc=10:1~5:1) にて精製し、4. 88 g の 4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ]-3-クロロ安息香酸 メチルエステルを得た。

【 0 0 5 2 】

参考例 R 3 6

3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル 1. 5 g、THF 20 ml の溶液に、1-tert-ブトキシ-2-プロパノール 1. 8 ml、トリフェニルホスフィン 3. 16 g、ジエチルアゾジカルボキシレート 1. 9 ml を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル=100:1~5:1) にて精製し、2. 3 g の 4-(1-tert-ブトキシ-2-プロポキシ)-3-クロロ安息香酸 メチルエステルを得た。

【 0 0 5 3 】

参考例 R 3 7

キノリン-6-カルボン酸 4. 0 g を MeOH 30 ml に懸濁させ、氷冷下にて濃硫酸 2. 0 ml を加え、70℃ にて 22 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し水を加え、炭酸カリウムで中和することで析出する固体をろ過、乾燥することでキノリン-6-カルボン酸 メチルエステル 4. 28 g を得た。得られたエステル体 0. 5 g をホルムアミド 5 ml に溶解させ、室温にて濃硫酸 0. 15 ml、硫酸鉄 7 水和物 0. 05 g、31% 過酸化水素 0. 4 ml を順に加え、80℃ にて 50 分間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性にした。10% MeOH-クロロホルムを加え、不溶物をセライトろ過した。得られたろ液を

分液し、得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することによって得られる残留物をEtOHで洗浄することによって6-メトキシカルボニル-2-キノリンカルボキサミドを0.15 gを得た。

【0054】

参考例 R 3 8

5-メチルピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 1.96 g、DMF 40 ml 溶液に炭酸カリウム 2.64 g、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルブロミド 3.53 ml を加え 50℃ で 18 時間加熱攪拌した。反応液を留去しEtOAcを加え、水、飽和食塩水にて有機層を洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=15:1~5:1）にて精製し、1.39 g の 1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ] 5-メチルピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを得た。

【0055】

以下、上記参考例 R 3 5 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 R 3 9 ~ R 4 6 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0056】

【表 3】

Rf	Syn	structure	Data
R35	R35		MS;345.
R36	R36		MS;301.
R37	R37		MS;231.
R38	R38		MS;327.
R39	R35		MS;243.
R40	R35		MS;245.
R41	R35		MS;403,405.
R42	R35		NMR(CDCl ₃);0.05-0.13(6H, m),0.82-0.93(9H,m),1.40(3 H,t,J=7.1Hz),3.97(2H,t,J=5.1Hz),4.28-4.34(2H,m),4.37 (2H,q,J=7.1Hz),7.68(1H,dd, J=2.0,11.6Hz),7.87(1H,t,J=2.0Hz)
R43	R35		MS;393.
R44	R35		MS;359.
R45	R35		GC-MS(M) ⁺ ;214.
R46	R35		MS;231.

【0057】

参考例 R 4 7

参考例 R 3 5 の化合物 2. 16 g、MeOH 20 ml - THF 15 ml 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 7.5 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を留去し、5 % 硫酸水素カリウム水溶液を加え酸性にした後、クロロホルム-イソプロパノール (3 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、4 - [2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ] - 3 - クロロ安息香酸 1.17 g を得た。

【0058】

参考例 R 4 8

3, 4, 5-トリフルオロベンゾイルクロリド 1.56 g に、2-メトキシエタノール 6.32 ml、炭酸セシウム 6.53 g を加え、100℃にて 20 時間攪拌した。反応液に THF 50 ml を加え、濾過、濾液を留去し、無色固体 4.36 g を得た。得られた組成生物を THF 15 ml に溶解し、2-メトキシエタノール 3.16 ml、カリウム tert-ブトキシド 1.35 g を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液に 5 % 硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、EtOAc にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、3, 5-ジフルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) 安息香酸 1.76 g を得た。

【0059】

参考例 R 4 9

参考例 R 3 7 の化合物 0.3 g を THF-MeOH 混合溶媒 10 ml (1 : 1) に懸濁させ、室温にて 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml を加え、同温にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え 1 M 塩酸水溶液 1.5 ml で中和することによって得られる固体をろ過、乾燥することで 2-カルバモイルキノリン-6-カルボン酸 0.29 g を得た。

【0060】

以下、上記参考例 R 4 7 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 R 5 0 ~ R 5 9 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0061】

【表 4】

Rf	Syn	structure	Data
R47	R47		MN;329.
R48	R48		MN;231.
R49	R49		MN;215.
R50	R47		MN;213.
R51	R47		MN;229.
R52	R47		MN;373,375.
R53	R47		NMR(CDCl ₃);0.05-0.15(6H, m),0.85-0.92(9H,m),3.97(2 H,t,J=5.2Hz),4.32-4.37(2H, m),7.73(1H,dd,J=2.0,11.2Hz),7.93(1H,t,J=2.0Hz).
R54	R47		MN;363.
R55	R47		MN;343.
R56	R47		MS;287.
R57	R47		MN;199.
R58	R47		MS;217.
R59	R47		MN;297.

【0062】

実施例 1

参考例 R 1 4 の化合物 5 0 0 m g、DMF 1 0 m l 溶液に、2-メトキシイソニコチン酸 3 0 0 m g、WSC・HCl 3 7 6 m g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2 6 5 m g を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液を留去、EtOAc を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=8:1~2:1）にて精製、このものを EtOAc 1 0 m l に溶解し、0.4 M 塩酸-EtOAc 溶液を 0.4 6 m l 加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、7 2 m g の N-〔4-（5-クロロチオフエン-2-イル）-5-（4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル）チアゾール-2-イル〕-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0063】

実施例 2

参考例 R 2 1 の化合物 3 4 2 m g、DMF 1 0 m l 溶液に、2-メトキシイソニコチン酸 3 0 6 m g、WSC・HCl 3 8 3 m g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2 7 0 m g、4-（ジメチルアミノ）ピリジン 2 4 4 m g を加え、5 0℃にて 3 日間攪拌した。反応液を留去、EtOAc を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=8:1）にて精製、このものを EtOAc 3 0 m l に溶解し、0.1 M 塩酸-EtOAc 溶液を 4.1 m l 加えしばらく攪拌した後、析出物を濾取、1 2 0 m g の N-〔4-（5-クロロチオフエン-2-イル）-5-（4-プロピルピペリジン-1-イル）チアゾール-2-イル〕-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0064】

実施例 3

参考例 R 9 の化合物 3 8 3 m g、ピリジン 1 0 m l の溶液に、参考例 R 4 7 の化合物 3 9 7 m g を加え、-2 5℃下オキシ塩化リン 0.1 0 m l を加え、室温に昇温後 1 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、水、炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥

した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-EtOAc=10:1~3:1）にて精製し、187mgの4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]-3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジンを1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミドを得た。

【0065】

実施例4

実施例65の化合物100mgのEtOH 5ml溶液に、4M塩酸-EtOAc溶液を0.2ml加え、27時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-MeOH=100:1~5:1）にて精製、このものをMeOH 15mlに溶解し、4M塩酸-EtOAc溶液を10ml加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し28mgの5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジンを1-イル)チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0066】

実施例5

実施例67の化合物183mgにトリフルオロ酢酸を5ml加え40時間攪拌後、溶媒を減圧留去、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-MeOH=100:1~20:1）にて精製し、50mgの3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジンを1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(1-ヒドロキシー-2-プロポキシ)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩を得た。

【0067】

実施例6

実施例52の化合物0.34gをMeOH 5mlに懸濁させ、氷冷下にて濃塩酸1mlを加え50℃で一晩攪拌した。反応液にさらに濃塩酸0.5mlを加え、

50℃にて5時間攪拌し、60℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで放冷し、析出する固体をろ過、乾燥することでN-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアミド 塩酸塩 0.33 gを得た。

【0068】

実施例 7

実施例 3 の化合物 187 mg を MeOH 10 ml に溶解し、濃塩酸を 3.5 ml 加え 18 時間攪拌した後、析出物を濾過、ジエチルエーテルで洗浄し 90 mg の 3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアミド 塩酸塩を得た。

【0069】

実施例 8

実施例 27 の化合物 5.23 g の THF 100 ml 溶液に 0℃ 下水素化トリブチルスズ 17.0 g を加え、-78℃ に冷却、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 670 mg を加え、徐々に室温まで昇温し 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸 1.6 ml を加え、室温で 15 分間攪拌後、減圧下溶媒を留去、得られた残渣にヘキサンを加え、析出物を濾取、減圧下乾燥し 4.30 g の N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 酢酸塩を得た。

【0070】

実施例 9

実施例 19 の化合物 0.15 g を THF 5.0 ml に溶解させ、-78℃ にてブチリチウム(1.55 M)を計 1.3 ml 加え、同温にてのべ 4 時間半攪拌し、原料の消失を確認した。酢酸 0.5 ml を加え反応を止め、室温まで昇温した。反応液に水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性として、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮することによって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって N-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-4-(チオフェン-2

ーイル) チアゾールー2ーイル]ー2ーメトキシイソニコチンアミド 0.12 g を得た。得られた化合物をEtOAc 2 ml に溶解させ、氷冷下にて1 M塩酸ーEtOAc溶液 0.25 ml を加え、室温にて一晚攪拌した。析出する固体をろ過、乾燥することによってN-[5-(4-シクロヘキシルピペラジンー1ーイル)ー4-(チオフェンー2ーイル) チアゾールー2ーイル]ー2ーメトキシイソニコチンアミド 塩酸塩 98 mg を得た。

【0071】

実施例 10

40%水素化ナトリウム 48 mg、エチレングリコール 1 ml の溶液に、室温下、実施例 66 の化合物 100 mg を加え、50℃に昇温後4日間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルムーMeOH=200:1~20:1)にて精製、このものをEtOAc 5 ml に溶解し、0.1 M塩酸ーEtOAc溶液を0.8 ml 加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し、34 mg の5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェンー2ーイル)ー5-(4-シクロヘキシルピペラジンー1ーイル) チアゾールー2ーイル]ー6-(2-ヒドロキシエトキシ) ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0072】

実施例 11

実施例 66 の化合物 200 mg、THF 2 ml の溶液に、室温下3-ヒドロキシプロピルアミン 1 ml を加え、50℃に昇温後20時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で有機層を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルムーMeOH=200:1~50:1)にて精製、このものをEtOAc 10 ml に溶解し、0.1 M塩酸ーEtOAc溶液を7.8 ml 加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し、159 mg の5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェンー2ーイル)ー5-(4-シクロヘキシルピペラジンー1ーイル) チアゾールー2ーイル

] - 6 - (3-ヒドロキシプロピルアミノ) ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0073】

実施例 12

実施例 8 の化合物 231 mg、ベンズアルデヒド 80 μ l を 1, 2-ジクロロエタン 9 ml - 酢酸 3 ml に溶解し、0℃で酢酸水素化ホウ素ナトリウムを 210 mg を加え、0℃で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸 5 ml、ベンズアルデヒド計 160 μ l、酢酸水素化ホウ素ナトリウムを計 404 mg を加え、50℃で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾取した。クロロホルムを加え溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサナー EtOAc = 4 : 1）により精製した。このものを EtOAc に溶解後、0.5 M 塩酸 - EtOAc 溶液を加え、析出物を濾取、64 mg の N-[5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]-2-メトキシイソニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0074】

実施例 13

実施例 51 の化合物 0.35 g、EtOAc 5 ml の溶液に、氷冷下 4 M 塩酸 - EtOAc を加え、室温で 1 日間攪拌した。析出する固体をろ過することで 345 mg の 4-アミノメチル-N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド 塩酸塩を得た。

【0075】

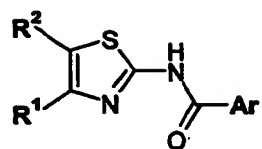
実施例 14

実施例 81 の化合物 30 mg、MeOH 1 ml の溶液に、室温下 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.12 ml を加え、24 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得

られた残渣をを酢酸エチル 5 ml に溶解し、1 規定塩酸水溶液 0.2 ml 加えしばらく攪拌した後、溶媒を減圧留去、ジエチルエーテルで洗浄し、20 mg の 5-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル]-6-(4-カルボキシピペリジン-1-イル)ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0076】

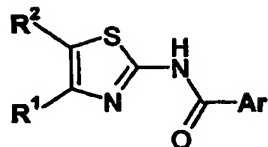
【表 5】



Ex (Salt)	R ¹ , R ² , Ar	Data
1 (HCl)	R ¹ : 5-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 2-MeO-4-Py	MS;518.
2 (HCl)	R ¹ : 5-Cl-2-The R ² : 4-nPr-1-pipe Ar: 2-MeO-4-Py	NMR;0.90(3H,t,J=6.8Hz),1.22-1.50(7H,m),1.72-1.84(2H,m),2.60-2.72(2H,m),3.04-3.14(2H,m),3.92(3H,s),7.10(1H,d,J=3.9Hz),7.39(1H,d,J=3.9Hz),7.43(1H,s),7.53(1H,d,J=5.4Hz),8.36(1H,d,J=5.4Hz),12.81(1H,br). MS;477.
3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar:	MS;695.
4 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 5-Cl-6-HO-3-Py	MS;538.
5 (TFA)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar:	NMR;1.07-1.19(1H,m),1.29(3H,d,J=6.4Hz),1.26-1.48(4H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.92(2H,m),2.08-2.20(2H,m),3.02-3.16(2H,m),3.26-3.43(5H,m),3.50-3.70(4H,m),4.64-4.74(1H,m),4.96(1H,brs),7.38(1H,d,J=8.6Hz),7.51(1H,d,J=1.6Hz),7.57(1H,d,J=1.6Hz),8.06(1H,dd,J=2.2,8.6Hz),8.23(1H,d,J=2.2Hz),9.56(1H,brs),12.63(1H,brs). MS;595.
6 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 3-F-4-HO-Ph	NMR;1.05-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.38-1.55(2H,m),1.58-1.68(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.14-2.25(2H,m),3.20-3.40(7H,m),3.55-3.65(2H,m),7.11(1H,dd,J=8.3,8.8Hz),7.49(1H,s),7.56(1H,s),7.83(1H,dd,J=1.4,8.3Hz),8.21(1H,dd,J=1.4,12.6Hz),10.95(1H,brs),12.50(1H,brs). MS;521.
7 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph	NMR;1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.43-1.56(2H,m),1.59-1.68(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.17-2.27(2H,m),3.20-3.44(7H,m),3.54-3.63(2H,m),3.78(2H,t,J=4.9Hz),4.21(2H,t,J=4.9Hz),7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.50(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.08(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),8.24(1H,d,J=2.0Hz),10.89(1H,brs),12.61(1H,brs). MS;581.

【0077】

【表6】



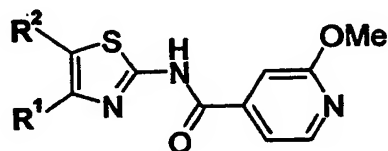
Ex (Salt)	R ¹ , R ² , Ar	Data
8 (AcO H)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 1-pipa Ar: 2-MeO-4-Py	MS;436.
9 (HCl)	R ¹ : 2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 2-MeO-4-Py	MS;484.
10 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 5-Cl-6-HO(CH ₂) ₂ O-3-Py	NMR;1.09-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.42-1.54(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.81-1.91(2H,m),2.14-2.24(2H,m),3.26-3.35(7H,m),3.55-3.65(2H,m),3.77(2H,t,J=4.9Hz),4.48(2H,t,J=4.9Hz),7.50(1H,brs),7.58(1H,brs),8.54(1H,d,J=1.9Hz),8.81(1H,d,J=1.9Hz),10.76(1H,brs),12.78(1H,brs). MS;582.
11 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py	NMR;1.05-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.42-1.54(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.70-1.77(2H,m),1.82-1.92(2H,m),2.15-2.25(2H,m),3.20-3.40(7H,m),3.45-3.65(4H,m),3.49(2H,t,J=6.3Hz),7.39(1H,brs),7.48(1H,d,J=1.5Hz),7.56(1H,d,J=1.5Hz),8.27(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),10.98(1H,brs),12.45(1H,s). MS;595.
12 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-Bn-1-pipa Ar: 2-MeO-4-Py	MS;526.
13 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 4-H ₂ NCH ₂ -Ph	MS;516.
14 (HCl)	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa Ar: 5-Cl-6-(4-HO ₂ C-1-pipe)-3-Py	NMR;1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36(2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.58-1.70(3H,m),1.78-2.00(4H,m),2.15-2.25(2H,m),2.50-2.58(1H,m),2.98-3.09(2H,m),3.23-3.40(7H,m),3.54-3.66(2H,m),3.93-4.02(2H,m),7.48(1H,d,J=1.5Hz),7.57(1H,d,J=1.5Hz),8.40(1H,d,J=1.9Hz),8.83(1H,d,J=1.9Hz),10.98(1H,brs),12.28(1H,brs),12.68(1H,s). MS;649.

【0078】

以下、上記実施例の方法と同様にして表 7～表 18 に示す実施例 15～89 の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0079】

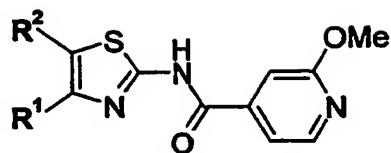
【表 7】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , R ²	Data
15 (HCl)	1	R ¹ : 5-Me-2-Fur R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;482.
16 (HCl)	3	R ¹ : 3-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;518.
17 (HCl)	2	R ¹ : 5-Cl-3-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;518.
18 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	NMR;1.08-1.20(1H,m),1.21-1.34(2H,m),1.40-1.53(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.89(2H,m),2.14-2.24(2H,m),3.22-3.45(7H,m),3.55-3.65(2H,m),3.95(3H,s),7.44(1H,s),7.50(1H,s),7.54(1H,d,J=4.9Hz),7.56(1H,s),8.37(1H,d,J=4.9Hz),10.61(1H,brs),12.95(1H,brs). MS;518.
19 (HCl)	1	R ¹ : 5-Br-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;562,564.
20 (HCl)	3	R ¹ : 5-F-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;502.
21 (HCl)	3	R ¹ : 4-Br-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	NMR;1.06-1.21(1H,m),1.23-1.36(2H,m),1.42-1.56(2H,m),1.58-1.70(1H,m),1.80-1.91(2H,m),2.15-2.26(2H,m),3.20-3.43(5H,m),3.55-3.67(4H,m),3.92(3H,s),7.44(1H,s),7.52(1H,d,J=1.5Hz),7.54(1H,dd,J=1.5,5.4Hz),7.67(1H,d,J=1.5Hz),8.37(1H,d,J=5.4Hz),11.09(1H,brs),12.93(1H,brs). MS;562,564.
22 (HCl)	1	R ¹ : 5-Me-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;498.
23 (HCl)	3	R ¹ : 4-Me-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;498.
24 (HCl)	3	R ¹ : 3-F-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	MS;502.

【0080】

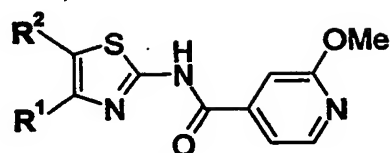
【表 8】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , R ²	Data
25 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-nPr-1-pipe	NMR; 0.90(3H, t, J=6.8Hz), 1.22-1.49(7H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.63-2.71(2H, m), 3.06-3.16(2H, m), 3.92(3H, s), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.43(1H, s), 7.51(1H, d, J=2.0Hz), 7.54(1H, d, J=5.4Hz), 8.36(1H, d, J=5.4Hz), 12.80(1H, brs). MS; 477.
26 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² :	MS; 520.
27 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-allylO ₂ C-1-pipa	MS; 519.
28 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 3-(4-nPr-1-pipe)-azetidin-1-yl	MS; 532.
29 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-Mor-1-pipe	MS; 520.
30 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² :	MS; 506.
31 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² :	MS; 490.
32 (HCl)	3	R ¹ : 4-F-5-Cl-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	NMR; 1.08-1.20(1H, m), 1.21-1.36(2H, m), 1.40-1.55(2H, m), 1.58-1.68(1H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.14-2.25(2H, m), 3.22-3.45(7H, m), 3.56-3.65(2H, m), 3.92(3H, s), 7.44(1H, s), 7.46(1H, s), 7.54(1H, d, J=5.4Hz), 8.37(1H, d, J=5.4Hz), 10.63(1H, brs), 13.02(1H, brs). MS; 536.

【0081】

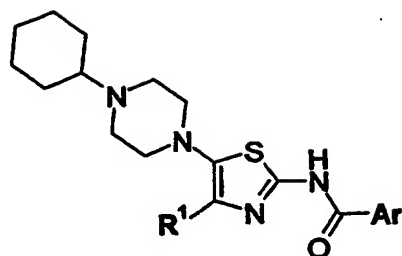
【表 9】

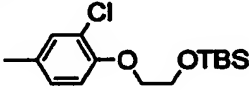


Ex (Salt)	Syn	R ¹ , R ²	Data
33 (HCl)	3	R ¹ : 4-F-2-The R ² : 4-cHex-1-pipa	NMR; 1.08-1.20(1H,m), 1.21-1.36(2H,m), 1.38-1.55(2H,m), 1.60-1.70(1H,m), 1.82-1.92(2H,m), 2.14-2.25(2H,m), 3.20-3.45(7H,m), 3.55-3.65(2H,m), 3.92(3H,s), 7.18(1H,brs), 7.45(1H,brs), 7.48(1H,s), 7.54(1H,d,J=5.4Hz), 8.37(1H,d,J=5.4Hz), 10.30(1H,brs), 12.97(1H,brs). MS; 502.
34 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-nPr-1-pipa	NMR; 0.95(3H,t,J=7.3Hz), 1.72-1.84(2H,m), 3.10-3.19(2H,m), 3.22-3.35(6H,m), 3.58-3.64(2H,m), 3.92(3H,s), 7.44(1H,s), 7.51(1H,d,J=1.5Hz), 7.54(1H,dd,J=1.3Hz, J=5.2Hz), 7.59(1H,d,J=1.4Hz), 8.37(1H,d,J=4.8Hz), 11.01(1H,brs), 12.95(1H,s). MS; 478.
35 (HCl)	12	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-(2-The-CH ₂)-1-pipa	MS; 532.
36 (HCl)	12	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-(2-Py-CH ₂)-1-pipa	MS; 527.
37 (HCl)	12	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-(4-Et-cHex)-1-pipa	MS; 546.
38 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² :	MS; 508.
39 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² :	MS; 562.

【0082】

【表 10】

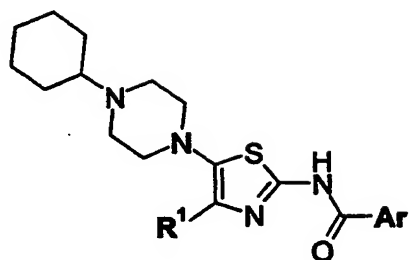


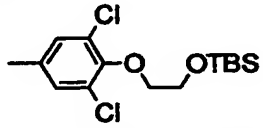
Ex (Salt)	Syn	R¹, Ar	Data
40 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 5-MeO-3-Py	MS;518.
41	3	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 3-F- 4-MeOCH₂O-Ph	NMR(CDCl₃);1.10-1.35(5H,m),1.62-1.70(1H,m),1.80-2.02(4H,m),2.29-2.41(1H,m),2.77-2.83(4H,m),3.00-3.06(4H,m),3.52(3H,s),5.27(2H,s),6.73(1H,d,J=4.0Hz),7.16-7.21(2H,m),7.54-7.59(2H,m).
42 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 2-Cl-6-Me-4-Py	MS;536.
43 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 2-MeO-6-Me-4-Py	MS;532.
44 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 2-Cl-6-MeO-4-Py	MS;552.
45 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 3-F- 4-MeO(CH₂)₂O-Ph	MS;579.
46 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 2,6-diF- 4-MeO(CH₂)₂O-Ph	MS;597.
47 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 3-Cl- 4-MeO(CH₂)₂O-Ph	MS;595.
48	3	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : 	MS;695.
49 (HCl)	2	R¹ : 5-Cl-2-The Ar : quinolin-6-yl	NMR;1.03-1.20(1H,m),1.21-1.36(2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.60-1.68(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.14-2.24(2H,m),3.22-3.40(7H,m),3.55-3.65(2H,m),7.14(1H,d,J=4.4Hz),7.50(1H,d,J=4.4Hz),7.72(1H,dd,J=4.4,8.8Hz),8.18(1H,d,J=8.8Hz),8.37(1H,dd,J=1.9,8.8Hz),8.61(1H,d,J=8.8Hz),8.87(1H,d,J=1.9Hz),9.09(1H,d,J=4.4Hz),10.71(1H,brs),12.96(1H,brs). MS;538.

特2002-010413

【0083】

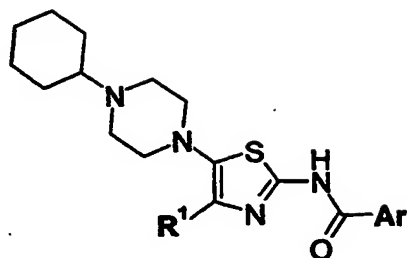
【表 11】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , Ar	Data
50 (HCl)	2	R ¹ : 5-Cl-2-The Ar : 2,6-diMeO- pyrimidin-4-yl	MS;549.
51	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 4-tBuO ₂ CHNCH ₂ -Ph	MS;616.
52	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-F- 4-MeOCH ₂ O-Ph	MS;565.
53	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-Cl- 4-MeOCH ₂ O-Ph	MS;581.
54 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-Cl- 4-MeO(CH ₂) ₂ O-Ph	NMR;1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36 (2H,m),1.44-1.56(2H,m),1.58-1. 68(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.15- 2.26(2H,m),3.17-3.47(7H,m),3.3 5(3H,s),3.56-3.63(2H,m),3.73(2 H,t,J=3.9Hz),4.31(2H,t,J=3.9Hz) ,7.33(1H,d,J=8.8Hz),7.49(1H,d,J =0.9Hz),7.56(1H,d,J=0.9Hz),8.0 8(1H,dd,J=1.9,8.8Hz),8.24(1H,d ,J=1.9Hz),11.31(1H,brs),12.61(1 H,brs). MS;595.
55	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 	MS;729.
56 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : isoquinolin-6-yl	NMR;1.03-1.20(1H,m),1.21-1.36 (2H,m),1.40-1.55(2H,m),1.60-1. 68(1H,m),1.82-1.91(2H,m),2.18- 2.28(2H,m),3.20-3.43(7H,m),3.5 2-3.65(2H,m),7.52(1H,s),7.59(1 H,s),8.33-8.40(2H,m),8.50(1H,d, J=8.8Hz),8.73(1H,d,J=5.8Hz), 8 .90(1H,s),9.78(1H,s),11.20(1H,b rs),13.12(1H,brs). MS;538.

【0084】

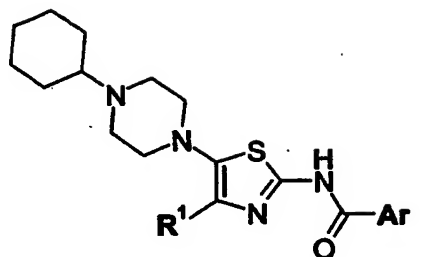
【表12】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , Ar	Data
57 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : quinolin-6-yl	NMR; 1.03-1.20(1H, m), 1.21-1.36(2H, m), 1.38-1.55(2H, m), 1.60-1.68(1H, m), 1.82-1.91(2H, m), 2.18-2.25(2H, m), 3.22-3.40(7H, m), 3.55-3.65(2H, m), 7.52(1H, s), 7.58(1H, s), 7.76(1H, dd, J=4.2, 8.3Hz), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.40(1H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 8.67(1H, d, J=8.3Hz), 8.89(1H, d, J=1.5Hz), 9.11(1H, d, J=4.2Hz), 11.05(1H, brs), 12.96(1H, brs). MS; 538.
58 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 2-H ₂ NOC-quinolin-6-yl	NMR; 1.05-1.20(1H, m), 1.21-1.36(2H, m), 1.41-1.56(2H, m), 1.60-1.68(1H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.18-2.25(2H, m), 3.22-3.40(7H, m), 3.55-3.65(2H, m), 7.52(1H, s), 7.58(1H, s), 7.88(1H, s), 8.21-8.28(2H, m), 8.36(1H, s), 8.41(1H, dd, J=1.1, 8.8Hz), 8.71(1H, d, J=8.8Hz), 8.90(1H, d, J=1.1Hz), 10.92(1H, brs), 12.98(1H, brs). MS; 581.
59 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar :	NMR; 1.05-1.20(1H, m), 1.22-1.36(2H, m), 1.41-1.56(2H, m), 1.58-1.67(1H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.16-2.25(2H, m), 3.20-3.45(7H, m), 3.53-3.65(2H, m), 4.67(2H, s), 7.03(1H, d, J=8.3Hz), 7.49(1H, s), 7.56(1H, s), 7.73-7.77(2H, m), 11.10(1H, s), 11.13(1H, brs), 12.54(1H, brs). MS; 558.
60 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar :	NMR; 1.07-1.20(1H, m), 1.22-1.36(2H, m), 1.41-1.55(2H, m), 1.59-1.68(1H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.14-2.24(2H, m), 3.27-3.35(7H, m), 3.55-3.65(2H, m), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.50(1H, d, J=1.5Hz), 7.57(1H, d, J=1.5Hz), 7.97(1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.06(1H, s), 10.74(1H, brs), 12.13(1H, s), 12.63(1H, brs). MS; 544.

【0085】

【表13】

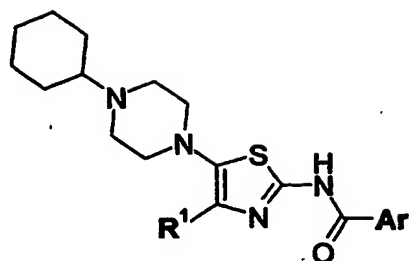


Ex (Salt)	Syn	R ¹ , Ar	Data
61	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar:	MS;713.
62	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar:	MS;709.
63	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar:	MS;739,741.
64 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar: 2-EtO-4-Py	MS;532.
65 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar: 5-Cl-6-MeO-3-Py	MS;552.
66	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar: 5,6-diCl-3-Py	MS;556.
67 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar:	MS;651.
68 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar: 5-Cl -6-HO(CH ₂) ₂ N(Me) -3-Py	NMR;1.06-1.20(1H,m),1.22-1.36 (2H,m),1.42-1.57(2H,m),1.59-1. 68(1H,m),1.80-1.92(2H,m),2.16- 2.27(2H,m),3.18(3H,s),3.20-3.6 4(13H,m),7.48(1H,d,J=1.5Hz),7. 56(1H,d,J=1.5Hz),8.33(1H,d,J= 2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),11.2 7(1H,brs),12.58(1H,brs). MS;595.

特 2 0 0 2 - 0 1 0 4 1 3

【 0 0 8 6 】

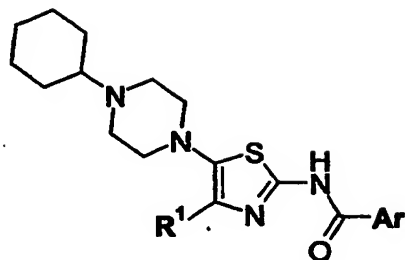
【表 14】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , Ar	Data
69 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl-6-HO(CH ₂) ₂ NH -3-Py	NMR; 1.06-1.21(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.39-1.53(2H, m), 1.58-1. 68(1H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.13- 2.24(2H, m), 3.18-3.38(7H, m), 3.5 0-3.64(6H, m), 7.20(1H, brs), 7.49 (1H, d, J=1.4Hz), 7.56(1H, d, J=1.4 Hz), 8.28(1H, d, J=2.0Hz), 8.74(1 H, d, J=2.0Hz), 10.35(1H, brs), 12. 47(1H, brs). MS; 581.
70 (HCl)	6	R ¹ : 5-Cl-2-The Ar : 3-F-4-HO-Ph	MS; 521.
71 (HCl)	6	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-Cl-4-HO-Ph	NMR; 1.06-1.20(1H, m), 1.21-1.36 (2H, m), 1.42-1.56(2H, m), 1.59-1. 68(1H, m), 1.81-1.91(2H, m), 2.16- 2.26(2H, m), 3.20-3.45(7H, m), 3.5 4-3.63(2H, m), 7.17(1H, d, J=8.8H z), 7.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.56(1H, d, J=1.4Hz), 7.94(1H, dd, J=2.4, 8. 8Hz), 8.19(1H, d, J=2.4Hz), 11.26(1H, brs), 12.51(1H, brs). MS; 537.
72 (HCl)	7	R ¹ : 5-Cl-2-The Ar : 3-Cl- 4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph	NMR; 1.07-1.20(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.42-1.55(2H, m), 1.60-1. 68(1H, m), 1.81-1.91(2H, m), 2.16- 2.26(2H, m), 3.20-3.29(7H, m), 3.5 6-3.65(2H, m), 3.78(2H, t, J=4.9H z), 4.21(2H, t, J=4.9Hz), 7.12(1H, d, J=3.9Hz), 7.33(1H, d, J=8.8Hz), 7. 47(1H, d, J=3.9Hz), 8.08(1H, dd, J= 8.8, 2.0Hz), 8.23(1H, d, J=2.0Hz), 1 0.93(1H, brs), 12.63(1H, brs). MS; 581.
73 (HCl)	7	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3,5-diCl- 4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph	NMR; 1.07-1.20(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.44-1.56(2H, m), 1.60-1. 68(1H, m), 1.83-1.91(2H, m), 2.17- 2.26(2H, m), 3.20-3.42(7H, m), 3.5 6-3.63(2H, m), 3.78(2H, t, J=4.9Hz , 4.13(2H, t, J=4.9Hz), 7.49(1H, s), 7.57(1H, s), 8.21(2H, s), 11.18(1H, brs), 12.79(1H, brs). MS; 615.

【0087】

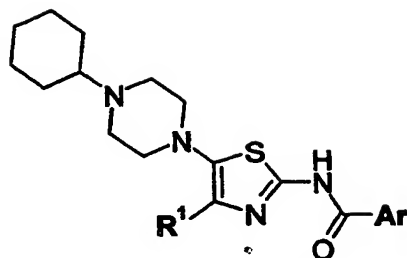
【表15】



Ex (Salt)	Syn	R¹, Ar	Data
74 (HCl)	7	R¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-Cl-5-F- 4-HO(CH₂)₂O-Ph	NMR; 1.07-1.20(1H, m), 1.21-1.36 (2H, m), 1.41-1.54(2H, m), 1.58-1. 68(1H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.14- 2.25(2H, m), 3.25-3.37(7H, m), 3.5 6-3.64(2H, m), 3.73(2H, t, J=4.9Hz , 4.24(2H, t, J=4.9Hz), 7.50(1H, d, J=1.0Hz), 7.58(1H, d, J=1.0Hz), 8. 01(1H, dd, J=2.0, 11.7Hz), 8.11(1 H, brs), 10.77(1H, brs), 12.77(1H, b rs). MS; 599.
75 (HCl)	7	R¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-Cl- 4-HO(CH₂)₃O-Ph	NMR; 1.08-1.20(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.41-1.55(2H, m), 1.58-1. 68(1H, m), 1.82-1.90(2H, m), 1.92(2H, t, J=6.3Hz), 2.19-2.22(2H, m), 3.21-3.37(7H, m), 3.55-3.63(4H, m), 4.25(2H, t, J=6.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.57(1H, s , 8.09(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J=2.0Hz), 10.83(1H, brs), 12 .62(1H, brs). MS; 595.
76 (HCl)	7	R¹ : 4-Cl-2-The Ar : 3-Br- 4-HO(CH₂)₂O-Ph	NMR; 1.07-1.20(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.42-1.56(2H, m), 1.60-1. 67(1H, m), 1.81-1.90(2H, m), 2.18- 2.25(2H, m), 3.17-3.43(7H, m), 3.5 5-3.65(2H, m), 3.78(2H, t, J=4.9Hz , 4.20(2H, t, J=4.9Hz), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 7.49(1H, d, J=1.5Hz), 7. 56(1H, d, J=1.5Hz), 8.12(1H, dd, J= 2.4, 8.8Hz), 8.39(1H, d, J=2.4Hz), 1 1.19(1H, brs), 12.61(1H, brs). MS; 625, 627.
77 (HCl)	12	R¹ : 4-Cl-2-The Ar : 4-Me₂NCH₂-Ph	MS; 544.

【0088】

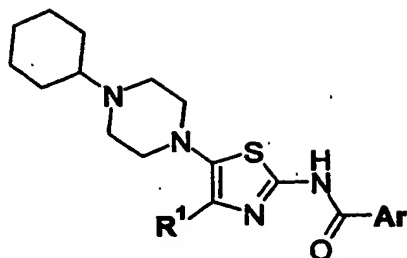
【表16】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , Ar	Data
78 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl- 6-MeO(CH ₂) ₂ HN-3-Py	NMR; 1.05-1.20(1H, m), 1.22-1.36(2H, m), 1.42-1.56(2H, m), 1.58-1.68(1H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.17-2.25(2H, m), 3.22-3.45(7H, m), 3.28(3H, s), 3.51(2H, t, J=5.8Hz), 3.55-3.67(4H, m), 7.30(1H, brs), 7.49(1H, brs), 7.56(1H, brs), 8.29(1H, d, J=1.9Hz), 8.74(1H, d, J=1.9Hz), 11.12(1H, brs), 12.47(1H, brs). MS; 595.
79 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl-6-(4-HO-1-pipe) -3-Py	NMR; 1.07-1.20(1H, m), 1.22-1.36(2H, m), 1.41-1.56(4H, m), 1.60-1.67(1H, m), 1.80-1.92(4H, m), 2.15-2.24(2H, m), 3.13-3.37(9H, m), 3.55-3.63(2H, m), 3.68-3.76(1H, m), 3.79-3.87(2H, m), 7.49(1H, d, J=1.4Hz), 7.57(1H, d, J=1.4Hz), 8.38(1H, d, J=2.4Hz), 8.82(1H, d, J=2.4Hz), 10.92(1H, brs), 12.66(1H, s). MS; 621.
80 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl-6-(3-oxo-1-pipa) -3-Py	NMR; 1.06-1.20(1H, m), 1.22-1.36(2H, m), 1.40-1.54(2H, m), 1.58-1.69(1H, m), 1.81-1.92(2H, m), 2.13-2.24(2H, m), 3.23-3.38(8H, m), 3.57-3.63(3H, m), 3.77(2H, t, J=5.4Hz), 4.05(2H, brs), 7.49(1H, d, J=1.5Hz), 7.57(1H, d, J=1.5Hz), 8.05(1H, brs), 8.45(1H, d, J=1.9Hz), 8.86(1H, d, J=1.9Hz), 10.62(1H, brs), 12.73(1H, s). MS; 620.
81 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl -6-(4-EtO ₂ C-1-pipe) -3-Py	NMR; 1.05-1.20(1H, m), 1.20(3H, t, J=6.8Hz), 1.22-1.36(2H, m), 1.42-1.55(2H, m), 1.58-1.75(3H, m), 1.80-2.00(4H, m), 2.16-2.25(2H, m), 2.57-2.68(1H, m), 3.00-3.08(2H, m), 3.20-3.47(7H, m), 3.53-3.65(2H, m), 3.93-4.04(2H, m), 4.08(2H, q, J=6.8Hz), 7.49(1H, d, J=1.5Hz), 7.56(1H, d, J=1.5Hz), 8.40(1H, d, J=2.0Hz), 8.84(1H, d, J=2.0Hz), 11.17(1H, brs), 12.67(1H, s). MS; 677.

【0089】

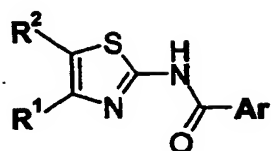
【表17】




Ex (Salt)	Syn	R ¹ , Ar	Data
82 (HCl)	11	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl-6-(H ₂ NOC-1-pipe) -3-Py	NMR; 1.05-1.20(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.41-1.54(2H, m), 1.58-1. 74(3H, m), 1.77-1.92(4H, m), 2.16- 2.24(2H, m), 2.34-2.42(1H, m), 2.9 5(2H, t, J=12.2Hz), 3.25-3.36(7H, m), 3.52-3.64(2H, m), 4.07(2H, d, J =12.2Hz), 6.80(1H, s), 7.32(1H, s), 7.49(1H, d, J=1.5Hz), 7.57(1H, d, J=1.5Hz), 8.40(1H, d, J=2.4Hz), 8.83(1H, d, J=2.4Hz), 10.73(1H, br s), 12.67(1H, s). MS; 648.
83 (HCl)	10	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ O -3-Py	NMR; 1.06-1.20(1H, m), 1.22-1.36 (2H, m), 1.41-1.54(2H, m), 1.60-1. 68(1H, m), 1.82-1.95(2H, m), 1.92(2H, t, J=6.4Hz), 2.15-2.24(2H, m), 3.22-3.36(7H, m), 3.55-3.63(2H, m), 3.58(2H, t, J=6.4Hz), 4.51(2H, t , J=6.4Hz), 7.49(1H, d, J=1.5Hz), 7. 57(1H, d, J=1.5Hz), 8.53(1H, d, J=2 .0Hz), 8.82(1H, d, J=2.0Hz), 10.83 (1H, brs), 12.78(1H, s). MS; 596.
84	3	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 	MS; 663.
85 (HCl)	13	R ¹ : 4-Cl-2-The Ar : 	MS; 549.

【0090】

【表 18】



Ex (Salt)	Syn	R ¹ , R ² , Ar	Data
86 (HCl)	2	R ¹ : 5-Cl-2-The R ² : 4-nPr-1-pipe Ar : quinolin-6-yl	NMR; 0.90(3H, t, J=6.9Hz), 1.25-1.50(7H, m), 1.75-1.87(2H, m), 2.65-2.75(2H, m), 3.04-3.18(2H, m), 7.11(1H, d, J=3.9Hz), 7.41(1H, d, J=3.9Hz), 8.01(1H, dd, J=3.9, 8.3Hz), 8.41(1H, d, J=8.8Hz), 8.55(1H, d, J=8.8Hz), 8.96-9.07(2H, m), 9.30(1H, d, J=3.9Hz), 12.96(1H, brs). MS; 497.
87 (HCl)	2	R ¹ : 5-Cl-2-The R ² :  Ar : quinolin-6-yl	MS; 495.
88 (HCl)	7	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : 4-nPr-1-pipa Ar : 3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph	NMR; 0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.71-1.82(2H, m), 3.11-3.36(8H, m), 3.60(2H, d, J=10.3Hz), 3.78(2H, t, J=5.2Hz), 4.21(2H, t, J=4.9Hz), 7.33(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=1.9Hz), 7.58(1H, d, J=2.0Hz), 8.08(1H, dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz), 8.24(1H, d, J=2.0Hz), 10.73(1H, brs), 12.62(1H, s). MS; 541.
89 (HCl)	3	R ¹ : 4-Cl-2-The R ² : Mor Ar : quinolin-6-yl	NMR; 2.95(4H, brs), 3.83(4H, brs), 7.50(1H, d, J=1.5Hz), 7.55(1H, d, J=1.5Hz), 7.82(1H, dd, J=4.4Hz, J=8.3Hz), 8.24(1H, d, J=8.8Hz), 8.43(1H, d, J=8.8Hz), 8.75(1H, d, J=7.8Hz), 8.92(1H, s), 9.16(1H, d, J=4.4Hz), 12.92(1H, brs). MS; 457.

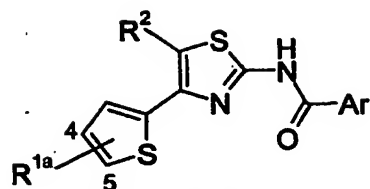
【0091】

以下、表19～表36に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

なお、表中Noは化合物番号を示す。

【0092】

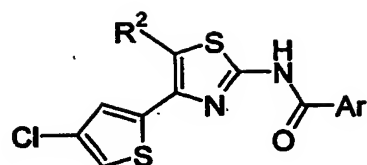
【表19】



No	R ^{1a}	R ²	Ar
A1	5-CF ₃	4-cHex-1-pipa	2-MeO-4-Py
A2			キノリン-6-イル
A3			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A4			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A5			3-Cl-4-HO-Ph
A6	4-Br		2-MeO-4-Py
A7			キノリン-6-イル
A8			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A9			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A10			3-Cl-4-HO-Ph
A11	4-F		キノリン-6-イル
A12			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A13			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A14			3-Cl-4-HO-Ph
A15	4-CF ₃		2-MeO-4-Py
A16			キノリン-6-イル
A17			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A18			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A19			3-Cl-4-HO-Ph
A20	4-F-5-Cl		キノリン-6-イル
A21			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A22			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A23			3-Cl-4-HO-Ph
A24	4,5-diCl		2-MeO-4-Py
A25			キノリン-6-イル
A26			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A27			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A28			3-Cl-4-HO-Ph
A29	4-Cl	4-nPr-1-pipa	キノリン-6-イル
A30			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A31			3-Cl-4-HO-Ph
A32	4-Br		2-MeO-4-Py
A33			キノリン-6-イル
A34			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A35			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A36			3-Cl-4-HO-Ph
A37	4-CF ₃		2-MeO-4-Py
A38			キノリン-6-イル
A39			3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
A40			5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
A41			3-Cl-4-HO-Ph

【0093】

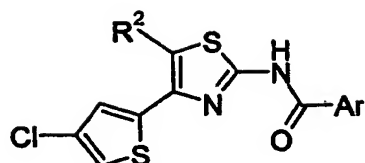
【表 20】



No	R ²	Ar
B1	Mor	2-MeO-4-Py
B2		キノリン-6-イル
B3		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B4		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B5		3-Cl-4-HO-Ph
B6		2-MeO-4-Py
B7		キノリン-6-イル
B8		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B9		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B10		3-Cl-4-HO-Ph
B11		2-MeO-4-Py
B12		キノリン-6-イル
B13		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B14		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B15		3-Cl-4-HO-Ph
B16		2-MeO-4-Py
B17		キノリン-6-イル
B18		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B19		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B20		3-Cl-4-HO-Ph
B21	4-nBu-1-pipa	2-MeO-4-Py
B22		キノリン-6-イル
B23		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B24		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B25		3-Cl-4-HO-Ph
B26	4-(3-Pentyl)-1-pipa	2-MeO-4-Py
B27		キノリン-6-イル
B28		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B29		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B30		3-Cl-4-HO-Ph
B31	4-Pr-3,5-diMe-1-pipa	2-MeO-4-Py
B32		キノリン-6-イル
B33		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B34		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B35		3-Cl-4-HO-Ph
B36	4-cPent-1-pipa	2-MeO-4-Py
B37		キノリン-6-イル
B38		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B39		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B40		3-Cl-4-HO-Ph

【0094】

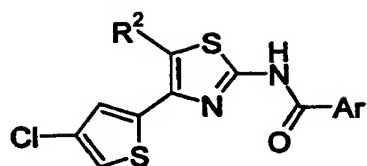
【表 21】



No	R ²	Ar
B41	4-cHept-1-pipa	2-MeO-4-Py
B42		キノリン-6-イル
B43		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B44		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B45		3-Cl-4-HO-Ph
B46	4-nPr-1-pipe	キノリン-6-イル
B47		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B48		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B49		3-Cl-4-HO-Ph
B50		3-F-4-HO-Ph
B51	4-(1-pipe)-1-pipe	2-MeO-4-Py
B52		キノリン-6-イル
B53		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B54		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B55		3-Cl-4-HO-Ph
B56	4-(4-F-1-pipe)-1-pipe	2-MeO-4-Py
B57		キノリン-6-イル
B58		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B59		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B60		3-Cl-4-HO-Ph
B61		2-MeO-4-Py
B62		キノリン-6-イル
B63		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B64		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B65		3-Cl-4-HO-Ph
B66		2-MeO-4-Py
B67		キノリン-6-イル
B68		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B69		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B70		3-Cl-4-HO-Ph
B71		2-MeO-4-Py
B72		キノリン-6-イル
B73		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B74		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B75		3-Cl-4-HO-Ph
B76		2-MeO-4-Py
B77		キノリン-6-イル
B78		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B79		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B80		3-Cl-4-HO-Ph

【0095】

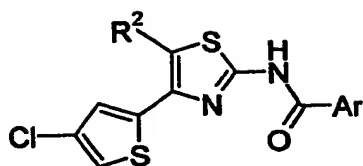
【表22】



No	R ²	Ar
B81		2-MeO-4-Py
B82		キノリン-6-イル
B83		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B84		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B85		3-Cl-4-HO-Ph
B86		2-MeO-4-Py
B87		キノリン-6-イル
B88		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B89		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B90		3-Cl-4-HO-Ph
B91	4-(4-F-cHex)-1-pipa	2-MeO-4-Py
B92		キノリン-6-イル
B93		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B94		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B95		3-Cl-4-HO-Ph
B96	4-(4-MeO-cHex)-1-pipa	2-MeO-4-Py
B97		キノリン-6-イル
B98		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B99		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B100		3-Cl-4-HO-Ph
B101	4-(4-CF ₃ -cHex)-1-pipa	2-MeO-4-Py
B102		キノリン-6-イル
B103		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B104		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B105		3-Cl-4-HO-Ph
B106		2-MeO-4-Py
B107		キノリン-6-イル
B108		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B109		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B110		3-Cl-4-HO-Ph
B111		2-MeO-4-Py
B112		キノリン-6-イル
B113		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B114		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B115		3-Cl-4-HO-Ph
B116		2-MeO-4-Py
B117		キノリン-6-イル
B118		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
B119		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
B120		3-Cl-4-HO-Ph

【0096】

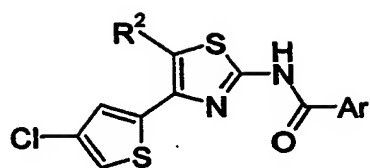
【表 23】



No	R ²	Ar
C1		2-MeO-4-Py
C2		キノリン-6-イル
C3		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C4		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C5		3-Cl-4-HO-Ph
C6		2-MeO-4-Py
C7		キノリン-6-イル
C8		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C9		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C10		3-Cl-4-HO-Ph
C11		2-MeO-4-Py
C12		キノリン-6-イル
C13		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C14		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C15		3-Cl-4-HO-Ph
C16		2-MeO-4-Py
C17		キノリン-6-イル
C18		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C19		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C20		3-Cl-4-HO-Ph
C21		2-MeO-4-Py
C22		キノリン-6-イル
C23		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C24		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C25		3-Cl-4-HO-Ph
C26		2-MeO-4-Py
C27		キノリン-6-イル
C28		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C29		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C30		3-Cl-4-HO-Ph
C31		2-MeO-4-Py
C32		キノリン-6-イル
C33		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C34		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C35		3-Cl-4-HO-Ph
C36		2-MeO-4-Py
C37		キノリン-6-イル
C38		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C39		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C40		3-Cl-4-HO-Ph

【0097】

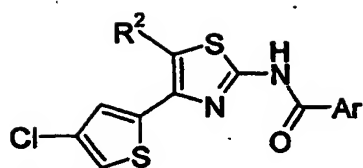
【表 24】



No	R ²	Ar
C41		キノリン-6-イル
C42		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C43		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C44		3-Cl-4-HO-Ph
C45		キノリン-6-イル
C46		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C47		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C48		3-Cl-4-HO-Ph
C49		2-MeO-4-Py
C50		キノリン-6-イル
C51		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C52		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C53	1-pipe	3-Cl-4-HO-Ph
C54		2-MeO-4-Py
C55		キノリン-6-イル
C56		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C57	4-F-1-pipe	5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C58		3-Cl-4-HO-Ph
C59		2-MeO-4-Py
C60		キノリン-6-イル
C61	3-(Me ₂ NCH ₂)-1-pipe	3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C62		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C63		3-Cl-4-HO-Ph
C64		2-MeO-4-Py
C65	2-(Me ₂ NCH ₂)-1-pipe	キノリン-6-イル
C66		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C67		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C68		3-Cl-4-HO-Ph
C69	2-(Me ₂ NCH ₂)-1-pipe	2-MeO-4-Py
C70		キノリン-6-イル
C71		3-Cl-4-HO(CH ₂) ₂ O-Ph
C72		5-Cl-6-HO(CH ₂) ₃ NH-3-Py
C73		3-Cl-4-HO-Ph

【0098】

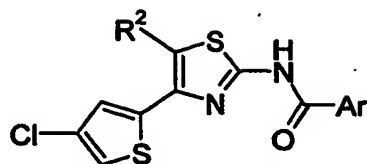
【表 25】



No	R ²	Ar
C74	4-cHex-1-pipa	2-ヒドロキシキノリン-6-イル
C75	4-nPr-1-pipa	
C76	4-nPr-1-pipe	
C77	4-cHex-1-pipa	3-ヒドロキシキノリン-7-イル
C78	4-nPr-1-pipa	
C79	4-nPr-1-pipe	
C80	4-cHex-1-pipa	7-ヒドロキシキノリン-3-イル
C81	4-nPr-1-pipa	
C82	4-nPr-1-pipe	
C83	4-cHex-1-pipa	2-メトキシカルボニルキノリン-6-イル
C84	4-nPr-1-pipa	
C85	4-nPr-1-pipe	
C86	4-cHex-1-pipa	2-カルボキシキノリン-6-イル
C87	4-nPr-1-pipa	
C88	4-nPr-1-pipe	
C89	4-nPr-1-pipa	2-カルバモイルキノリン-6-イル
C90	4-nPr-1-pipe	
C91	4-cHex-1-pipa	
C92	4-nPr-1-pipa	2-ヒドロキシメチルキノリン-6-イル
C93	4-nPr-1-pipe	
C94	4-cHex-1-pipa	
C95	4-nPr-1-pipa	2-メトキシメチルキノリン-6-イル
C96	4-nPr-1-pipe	
C97	4-nPr-1-pipa	
C98	4-nPr-1-pipe	
C99	4-nPr-1-pipa	
C100	4-nPr-1-pipe	
C101	4-cHex-1-pipa	
C102	4-nPr-1-pipa	
C103	4-nPr-1-pipe	
C104	4-cHex-1-pipa	
C105	4-nPr-1-pipa	
C106	4-nPr-1-pipe	
C107	4-cHex-1-pipa	
C108	4-nPr-1-pipa	
C109	4-nPr-1-pipe	
C110	4-nPr-1-pipa	イソキノリン-6-イル
C111	4-nPr-1-pipe	
C112	4-cHex-1-pipa	イソキノリン-7-イル
C113	4-nPr-1-pipa	
C114	4-nPr-1-pipe	

【0099】

【表 26】

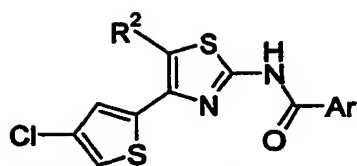


No	R ²	Ar
D1	4-cHex-1-pipa	キノリン-7-イル
D2	4-nPr-1-pipa	
D3	4-nPr-1-pipe	
D4	4-cHex-1-pipa	キノリン-3-イル
D5	4-nPr-1-pipa	
D6	4-nPr-1-pipe	
D7	4-cHex-1-pipa	2-ヒドロキシキノキサリン-6-イル
D8	4-nPr-1-pipa	
D9	4-nPr-1-pipe	
D10	4-cHex-1-pipa	ベンゾオキサゾール-6-イル
D11	4-nPr-1-pipa	
D12	4-nPr-1-pipe	
D13	4-cHex-1-pipa	1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル
D14	4-nPr-1-pipa	
D15	4-nPr-1-pipe	
D16	4-cHex-1-pipa	1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル
D17	4-nPr-1-pipa	
D18	4-nPr-1-pipe	
D19	4-cHex-1-pipa	
D20	4-nPr-1-pipa	
D21	4-nPr-1-pipe	
D22	4-cHex-1-pipa	1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル
D23	4-nPr-1-pipa	
D24	4-nPr-1-pipe	
D25	4-cHex-1-pipa	3-F-4-HOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D26	4-nPr-1-pipa	
D27	4-nPr-1-pipe	
D28	4-nPr-1-pipa	3-Br-4-HOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D29	4-nPr-1-pipe	
D30	4-cHex-1-pipa	
D31	4-nPr-1-pipa	3-Me-4-HOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D32	4-nPr-1-pipe	
D33	4-cHex-1-pipa	
D34	4-nPr-1-pipa	3-CF ₃ -4-HOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D35	4-nPr-1-pipe	
D36	4-cHex-1-pipa	
D37	4-nPr-1-pipa	3,5-diF-4-HOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D38	4-nPr-1-pipe	
D39	4-nPr-1-pipa	
D40	4-nPr-1-pipe	3,5-diCl-4-HOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D41	4-nPr-1-pipa	
D42	4-nPr-1-pipe	

特2002-010413

【0100】

【表27】

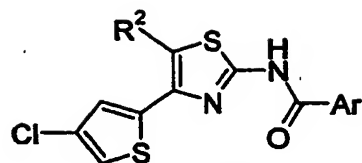


No	R ²	Ar
D43	4-cHex-1-pipa	3-F-4-MeOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D44	4-nPr-1-pipa	
D45	4-nPr-1-pipe	
D46	4-cHex-1-pipa	3-Br-4-MeOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D47	4-nPr-1-pipa	
D48	4-nPr-1-pipe	
D49	4-cHex-1-pipa	3-Me-4-MeOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D50	4-nPr-1-pipa	
D51	4-nPr-1-pipe	
D52	4-cHex-1-pipa	3-CF ₃ -4-MeOCH ₂ CH ₂ O-Ph
D53	4-nPr-1-pipa	
D54	Mor	
D55	4-nPr-1-pipa	3-Cl-4-HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-Ph
D56	4-nPr-1-pipe	
D57	4-cHex-1-pipa	
D58	4-nPr-1-pipa	3-Cl-5-F-4-HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-Ph
D59	4-nPr-1-pipe	
D60	4-cHex-1-pipa	
D61	4-nPr-1-pipa	3,5-diF-4-HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-Ph
D62	4-nPr-1-pipe	
D63	4-cHex-1-pipa	
D64	4-nPr-1-pipa	3-Cl-4-MeOCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-Ph
D65	4-nPr-1-pipe	
D66	4-nPr-1-pipa	
D67	4-nPr-1-pipe	3-Cl-4-HO-Ph
D68	4-cHex-1-pipa	
D69	4-nPr-1-pipa	
D70	4-nPr-1-pipe	3,5-diF-4-HO-Ph
D71	4-cHex-1-pipa	
D72	4-nPr-1-pipa	
D73	4-nPr-1-pipe	3-Cl-5-F-4-HO-Ph
D74	4-cHex-1-pipa	
D75	4-nPr-1-pipa	
D76	4-nPr-1-pipe	3,5-diCl-4-HO-Ph
D77	4-nPr-1-pipa	
D78	4-nPr-1-pipe	
D79	4-cHex-1-pipa	
D80	4-nPr-1-pipa	
D81	4-nPr-1-pipe	
D82	4-cHex-1-pipa	
D83	4-nPr-1-pipa	
D84	4-nPr-1-pipe	

特2002-010413

【0101】

【表28】

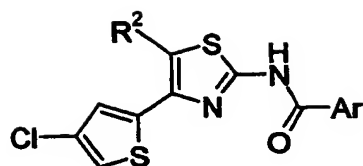


No	R ²	Ar
D85	4-cHex-1-pipa	
D86	4-nPr-1-pipa	
D87	4-nPr-1-pipe	
D88	4-cHex-1-pipa	
D89	4-nPr-1-pipa	
D90	4-nPr-1-pipe	
D91	4-cHex-1-pipa	
D92	4-nPr-1-pipa	
D93	4-nPr-1-pipe	
D94	4-cHex-1-pipa	
D95	4-nPr-1-pipa	
D96	4-nPr-1-pipe	
D97	4-cHex-1-pipa	
D98	4-nPr-1-pipa	
D99	4-nPr-1-pipe	
D100	4-cHex-1-pipa	
D101	4-nPr-1-pipa	
D102	4-nPr-1-pipe	
D103	4-cHex-1-pipa	
D104	4-nPr-1-pipa	
D105	4-nPr-1-pipe	
D106	4-cHex-1-pipa	
D107	4-nPr-1-pipa	
D108	4-nPr-1-pipe	
D109	4-cHex-1-pipa	
D110	4-nPr-1-pipa	
D111	4-nPr-1-pipe	
D112	4-cHex-1-pipa	
D113	4-nPr-1-pipa	
D114	4-nPr-1-pipe	
D115	4-cHex-1-pipa	
D116	4-nPr-1-pipa	
D117	4-nPr-1-pipe	
D118	4-cHex-1-pipa	
D119	4-nPr-1-pipa	
D120	4-nPr-1-pipe	

特2002-010413

【0102】

【表29】

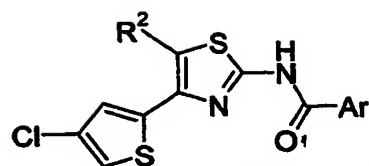


No	R ²	Ar
E1	4-cHex-1-pipa	
E2	4-nPr-1-pipa	
E3	4-nPr-1-pipe	
E4	4-cHex-1-pipa	3-F-4-(4-EtO ₂ C-1-pipe)-Ph
E5	4-nPr-1-pipa	
E6	4-nPr-1-pipe	
E7	4-cHex-1-pipa	3-F-4-(4-H ₂ NOC-1-pipe)-Ph
E8	4-nPr-1-pipa	
E9	4-nPr-1-pipe	
E10	4-cHex-1-pipa	3-F-4-(4-HO ₂ C-1-pipe)-Ph
E11	4-nPr-1-pipa	
E12	4-nPr-1-pipe	
E13	4-cHex-1-pipa	3-Cl-4-(4-EtO ₂ C-1-pipe)-Ph
E14	4-nPr-1-pipa	
E15	4-nPr-1-pipe	
E16	4-cHex-1-pipa	3-Cl-4-(4-H ₂ NOC-1-pipe)-Ph
E17	4-nPr-1-pipa	
E18	4-nPr-1-pipe	
E19	4-cHex-1-pipa	3-Cl-4-(4-HO ₂ C-1-pipe)-Ph
E20	4-nPr-1-pipa	
E21	4-nPr-1-pipe	
E22	4-cHex-1-pipa	3-Br-4-(4-EtO ₂ C-1-pipe)-Ph
E23	4-nPr-1-pipa	
E24	4-nPr-1-pipe	
E25	4-cHex-1-pipa	3-Br-4-(4-H ₂ NOC-1-pipe)-Ph
E26	4-nPr-1-pipa	
E27	4-nPr-1-pipe	
E28	4-cHex-1-pipa	3-Br-4-(4-HO ₂ C-1-pipe)-Ph
E29	4-nPr-1-pipa	
E30	4-nPr-1-pipe	
E31	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-4-(4-EtO ₂ C-1-pipe)-Ph
E32	4-nPr-1-pipa	
E33	4-nPr-1-pipe	
E34	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-4-(4-H ₂ NOC-1-pipe)-Ph
E35	4-nPr-1-pipa	
E36	4-nPr-1-pipe	
E37	4-cHex-1-pipa	3,5-diF-4-(4-HO ₂ C-1-pipe)-Ph
E38	4-nPr-1-pipa	
E39	4-nPr-1-pipe	
E40	4-cHex-1-pipa	3-Cl-5-F-4-(4-EtO ₂ C-1-pipe)-Ph
E41	4-nPr-1-pipa	
E42	4-nPr-1-pipe	
E43	4-cHex-1-pipa	3-Cl-5-F-4-(4-H ₂ NOC-1-pipe)-Ph
E44	4-nPr-1-pipa	
E45	4-nPr-1-pipe	

特2002-010413

【0103】

【表30】

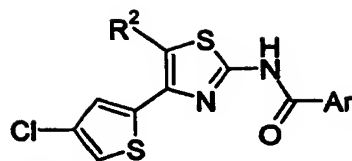


No	R ²	Ar
E46	4-cHex-1-pipa	3-Cl-5-F-4-(4-HO ₂ C-1-pipe)-Ph
E47	4-nPr-1-pipa	
E48	4-nPr-1-pipe	
E49	4-cHex-1-pipa	3-Cl-4-H ₂ NOCCH ₂ O-Ph
E50	4-nPr-1-pipa	
E51	4-nPr-1-pipe	
E52	4-cHex-1-pipa	3-Cl-4-H ₂ NCH ₂ CH ₂ O-Ph
E53	4-nPr-1-pipa	
E54	4-nPr-1-pipe	
E55	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-HOCH ₂ CH ₂ O-3-Py
E56	4-nPr-1-pipe	
E57	4-cHex-1-pipa	
E58	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-MeOCH ₂ CH ₂ O-3-Py
E59	4-nPr-1-pipe	
E60	4-nPr-1-pipa	
E61	4-nPr-1-pipe	5-Cl-6-HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-3-Py
E62	4-cHex-1-pipa	
E63	4-nPr-1-pipa	
E64	4-nPr-1-pipe	5-Cl-6-HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-3-Py
E65	4-nPr-1-pipa	
E66	4-nPr-1-pipe	
E67	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-MeOCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-3-Py
E68	4-nPr-1-pipa	
E69	4-nPr-1-pipe	
E70	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-3-Py
E71	4-nPr-1-pipa	
E72	4-nPr-1-pipe	
E73	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-HOCH ₂ CH ₂ NH-3-Py
E74	4-nPr-1-pipe	
E75	4-nPr-1-pipa	
E76	4-nPr-1-pipe	5-Cl-6-MeOCH ₂ CH ₂ NH-3-Py
E77	4-cHex-1-pipa	
E78	4-nPr-1-pipa	
E79	4-nPr-1-pipe	5-Cl-6-H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH-3-Py
E80	4-nPr-1-pipa	
E81	4-nPr-1-pipe	
E82	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-MeOCH ₂ CH ₂ N(Me)-3-Py
E83	4-nPr-1-pipa	
E84	4-nPr-1-pipe	
E85	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me)-3-Py
E86	4-nPr-1-pipa	
E87	4-nPr-1-pipe	
E88	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-MeOCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me)-3-Py
E89	4-nPr-1-pipa	
E90	4-nPr-1-pipe	

特2002-010413

【0104】

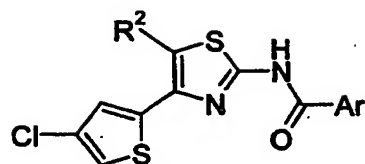
【表31】



No	R ²	Ar
F1	4-cHex-1-pipa	2-HOCH ₂ CH ₂ O-4-Py
F2	4-nPr-1-pipa	
F3	4-nPr-1-pipe	
F4	4-cHex-1-pipa	2-MeOCH ₂ CH ₂ O-4-Py
F5	4-nPr-1-pipa	
F6	4-nPr-1-pipe	
F7	4-cHex-1-pipa	
F8	4-nPr-1-pipa	
F9	4-nPr-1-pipe	
F10	4-nPr-1-pipa	
F11	4-nPr-1-pipe	
F12	4-cHex-1-pipa	
F13	4-nPr-1-pipa	
F14	4-nPr-1-pipe	
F15	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-HOCH(Me)CH ₂ NH-3-Py
F16	4-nPr-1-pipa	
F17	4-nPr-1-pipe	
F18	4-cHex-1-pipa	
F19	4-nPr-1-pipa	
F20	4-nPr-1-pipe	
F21	4-cHex-1-pipa	
F22	4-nPr-1-pipa	
F23	4-nPr-1-pipe	
F24	4-cHex-1-pipa	
F25	4-nPr-1-pipa	
F26	4-nPr-1-pipe	
F27	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-HOCH(Me)CH ₂ NH-3-Py
F28	4-nPr-1-pipa	
F29	4-nPr-1-pipe	
F30	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-HOCH(Me)CH ₂ NH-3-Py
F31	4-nPr-1-pipa	
F32	4-nPr-1-pipe	
F33	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N-3-Py
F34	4-nPr-1-pipa	
F35	4-nPr-1-pipe	
F36	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(4-HO-cHex)NH-3-Py
F37	4-nPr-1-pipa	
F38	4-nPr-1-pipe	
F39	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(3-HO-cHex)NH-3-Py
F40	4-nPr-1-pipa	
F41	4-nPr-1-pipe	

【0105】

【表 3 2】

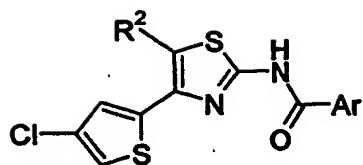


No	R ²	Ar
F42	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(2-HO-cHex)NH-3-Py
F43	4-nPr-1-pipa	
F44	4-nPr-1-pipe	
F45	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(4-HO-1-pipe)-3-Py
F46	4-nPr-1-pipe	
F47	4-cHex-1-pipa	
F48	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(3-HO-1-pipe)-3-Py
F49	4-nPr-1-pipe	
F50	4-cHex-1-pipa	
F51	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(4-HOCH ₂ -1-pipe)-3-Py
F52	4-nPr-1-pipe	
F53	4-cHex-1-pipa	
F54	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(3-HOCH ₂ -1-pipe)-3-Py
F55	4-nPr-1-pipe	
F56	4-cHex-1-pipa	
F57	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(2-HOCH ₂ CH ₂ -1-pipe)-3-Py
F58	4-nPr-1-pipe	
F59	4-cHex-1-pipa	
F60	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(4-benzylamino-1-pipe)-3-Py
F61	4-nPr-1-pipe	
F62	4-cHex-1-pipa	
F63	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(4-MeO-1-pipe)-3-Py
F64	4-nPr-1-pipe	
F65	4-cHex-1-pipa	
F66	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(4-F-1-pipe)-3-Py
F67	4-nPr-1-pipe	
F68	4-nPr-1-pipa	
F69	4-nPr-1-pipe	5-Cl-6-(4-EtO ₂ C-1-pipe)-3-Py
F70	4-nPr-1-pipa	
F71	4-nPr-1-pipe	
F72	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(4-H ₂ NOC-1-pipe)-3-Py
F73	4-nPr-1-pipe	
F74	4-cHex-1-pipa	
F75	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-EtO ₂ CCH ₂ NH-3-Py
F76	4-nPr-1-pipe	
F77	4-cHex-1-pipa	
F78	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-H ₂ NOCCH ₂ NH-3-Py
F79	4-nPr-1-pipe	
F80	4-cHex-1-pipa	
F81	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-HO ₂ CCH ₂ NH-3-Py
F82	4-nPr-1-pipe	

特2002-010413

【0106】

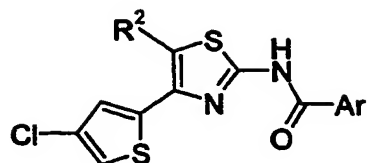
【表33】



No	R ²	Ar
F83	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(1-pipa)-3-Py
F84	4-nPr-1-pipa	
F85	4-nPr-1-pipe	
F86	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(4-MeOCH ₂ CH ₂ -1-pipa)-3-Py
F87	4-nPr-1-pipa	
F88	4-nPr-1-pipe	
F89	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(4-HOCH ₂ CH ₂ -1-pipa)-3-Py
F90	4-nPr-1-pipa	
F91	4-nPr-1-pipe	
F92	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(3-HOCH ₂ -4-Me-1-pipa)-3-Py
F93	4-nPr-1-pipa	
F94	4-nPr-1-pipe	
F95	4-nPr-1-pipa	5-Cl-6-(3-oxo-1-pipa)-3-Py
F96	4-nPr-1-pipe	
F97	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-Mor-3-Py
F98	4-nPr-1-pipa	
F99	4-nPr-1-pipe	
F100	4-cHex-1-pipa	5-Cl-6-(2-HOCH ₂ -Mor)-3-Py
F101	4-nPr-1-pipa	
F102	4-nPr-1-pipe	
F103	4-cHex-1-pipa	
F104	4-nPr-1-pipa	
F105	4-nPr-1-pipe	
F106	4-cHex-1-pipa	
F107	4-nPr-1-pipa	
F108	4-nPr-1-pipe	
F109	4-cHex-1-pipa	
F110	4-nPr-1-pipa	
F111	4-nPr-1-pipe	
F112	4-cHex-1-pipa	
F113	4-nPr-1-pipa	
F114	4-nPr-1-pipe	
F115	4-cHex-1-pipa	
F116	4-nPr-1-pipa	
F117	4-nPr-1-pipe	
F118	4-cHex-1-pipa	
F119	4-nPr-1-pipa	
F120	4-nPr-1-pipe	
F121	4-cHex-1-pipa	
F122	4-nPr-1-pipa	
F123	4-nPr-1-pipe	

【0107】

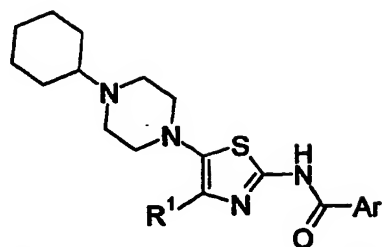
【表34】



No	R ²	Ar
G1	4-cHex-1-pipa	
G2	4-nPr-1-pipa	
G3	4-nPr-1-pipe	
G4	4-cHex-1-pipa	
G5	4-nPr-1-pipa	
G6	4-nPr-1-pipe	
G7	4-cHex-1-pipa	
G8	4-nPr-1-pipa	
G9	4-nPr-1-pipe	
G10	4-cHex-1-pipa	
G11	4-nPr-1-pipa	
G12	4-nPr-1-pipe	
G13	4-cHex-1-pipa	
G14	4-nPr-1-pipa	
G15	4-nPr-1-pipe	
G16	4-cHex-1-pipa	
G17	4-nPr-1-pipa	
G18	4-nPr-1-pipe	
G19	4-cHex-1-pipa	
G20	4-nPr-1-pipa	
G21	4-nPr-1-pipe	
G22	4-cHex-1-pipa	
G23	4-nPr-1-pipa	
G24	4-nPr-1-pipe	
G25	4-cHex-1-pipa	
G26	4-nPr-1-pipa	
G27	4-nPr-1-pipe	
G28	4-cHex-1-pipa	
G29	4-nPr-1-pipa	
G30	4-nPr-1-pipe	

【0108】

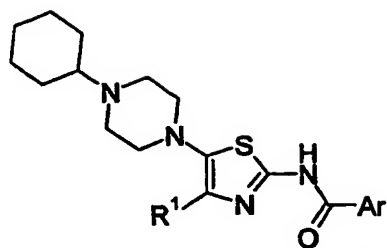
【表 35】



No	R ¹	Ar
G31	4-メチル-2-フラニル	3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル
G32	1-メチルピロール-3-イル	
G33	4-メチルチアゾール-2-イル	
G34	4-クロロチアゾール-2-イル	
G35	4-トリフルオロチアゾール-2-イル	
G36	5-メチルチアゾール-2-イル	
G37	2-メチルチアゾール-5-イル	
G38	5-メチルオキサゾール-2-イル	
G39	2-メチルオキサゾール-5-イル	
G40	4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル	
G41	2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル	
G42	1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル	
G43	5-メチルイソチアゾール-3-イル	
G44	3-メチルイソチアゾール-5-イル	
G45	5-メチルイソキサゾール-3-イル	
G46	3-メチルイソキサゾール-5-イル	3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル
G47	5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル	
G48	1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル	
G49	1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル	
G50	5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル	
G51	5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル	
G52	5-メチル-1H-1, 3, 4-トリアゾール-2-イル	
G53	1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル	
G54	5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル	
G55	3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル	

【0109】

【表 3 6】



No	R ¹	Ar
G56	5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル	3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル
G57	3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル	
G58	1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル	
G59	4-メチル-チアゾール-2-イル	
G60	4-クロロチアゾール-2-イル	2-メトキシピリジン-4-イル
G61	4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル	
G62	4-メチル-チアゾール-2-イル	
G63	4-クロロチアゾール-2-イル	キノリン-6-イル
G64	4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル	
G65	4-メチル-チアゾール-2-イル	
G66	4-クロロチアゾール-2-イル	3-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル
G67	4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル	
G68	4-メチル-チアゾール-2-イル	
G69	4-クロロチアゾール-2-イル	3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル
G70	4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル	

【書類名】

要約書

【要約】

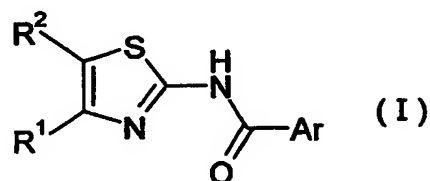
【課題】

優れた血小板減少症治療剤の提供。

【解決手段】

一般式（I）で示される新規な 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化】



（式中、Ar は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい単環芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい二環系縮合ヘテロ環を、R¹は置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環（但し、ピリジルを除く。）を、R²は置換されていてもよいピペラジノ、ピペリジノ等の環状アミノ、鎖状アミノを表す。）

【選択図】 なし

特 2002-010413

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-010413
受付番号	50200063212
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 1月21日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 1月18日
-------	-------------

次頁無

特 2002-010413

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日	1990年 8月10日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
氏 名	山之内製薬株式会社